

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 451/14, A61K 31/445, 31/535, 31/54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/04554</p> <p>(43) 国際公開日 1998年2月5日(05.02.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02548</p> <p>(22) 国際出願日 1997年7月23日(23.07.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/216019 1996年7月29日(29.07.96) JP 特願平8/336357 1996年12月2日(02.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 納谷 朗(NAYA, Akira)(JP/JP) 大和田由布(OWADA, Yufu)(JP/JP) 佐伯敏彦(SAEKI, Toshihiko)(JP/JP) 大脇健二(OHWAKI, Kenji)(JP/JP) 岩沢善一(IWASAWA, Yoshikazu)(JP/JP) 〒300-26 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS</p> <p>(54)発明の名称 ケモカイン受容体拮抗剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable anion-exchange products thereof, or hydrates of both, wherein R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, etc.; X represents oxygen, sulfur or CH; Y represents CH or nitrogen; and A represents 1-substituted-4-piperidiny, etc. Because of having chemokine receptor antagonism, these compounds are useful as remedies for various diseases related to chemokine, such as acute inflammatory diseases, chronic inflammatory diseases, human acquired immunological deficiency syndrome, cancer, ischemic reflow disorders and/or arteriosclerosis.</p>		

AD

(57) 要約

空気清浄フィルターの担体の表面に、酵素を固定化させることにより、従来の空気清浄フィルターでは困難であった空中に浮遊する微生物を直接殺菌浄化でき、フィルター上に捕集した微生物をも殺菌・滅菌除去することが可能となった。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		

明 細 書

ケモカイン受容体拮抗剤

5 技術分野

本発明は、白血球遊走因子であるケモカインに対する拮抗作用を有する新規化合物、並びにその製造法及びその用途に関するものである。

本発明の化合物は、ケモカイン受容体に対して高い親和性を有し、ケモカイン受容体の作用を阻害することにより、医薬の分野、特に敗血症、肺炎、
10 関節炎、アレルギー性疾患などの急性及び慢性炎症性疾患、後天性ヒト免疫不全症候群、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応などの治療又は予防のために使用することができる。

背景技術

ケモカイン類は、分子量約一万前後のポリペプチド性白血球遊走因子であり、構造の類似したペプチドファミリーが少なくとも二十一種見出されている。また、これらケモカイン類の結合するケモカイン受容体は白血球上に少なくとも七種類存在し、白血球の選択的な遊走、及び活性化を介して多くの炎症性疾患において中心的な役割を果たしているものと考えられている
15 [Trends in Pharmacological Sciences, 17, 209-213 (1996)]。

従って、ケモカイン受容体へのケモカインの結合を特異的に阻害する物質は、白血球の選択的な遊走及び活性化を抑制し、敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患などの急性及び慢性炎症性疾患、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応などの治療又は予防のための医薬品として
20 有用であると考えられる。

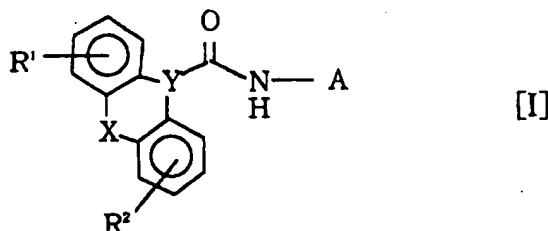
更に、最近、ケモカイン受容体が、AIDSウイルス(HIV)の標的細胞への感染に重要な標的細胞の受容体であることが同定された
[Nature, 381, 661-666 (1996); Nature, 381, 667-673 (1996); Cell, 85, 1149-
30 1158 (1996)]。また、ケモカイン及びアミノ末端のアミノ酸残基

を欠いたケモカインがH I Vの標的細胞への感染を抑制することも明らかにされた [S c i e n c e , 2 7 0 , 1 8 1 1 - 1 8 1 5 (1 9 9 5) ; N a t u r e , 3 8 3 , 4 0 0 (1 9 9 6)] 。

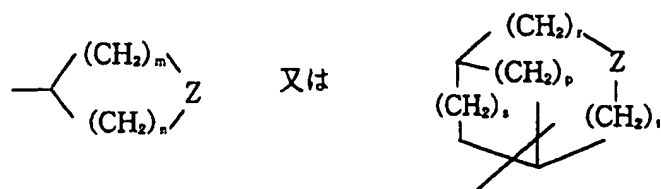
従って、ケモカイン受容体の機能を特異的に阻害する物質は、H I Vの標的細胞への感染を阻害し、後天性ヒト免疫不全症候群の治療又は予防のための医薬品として有用であると考えられる。

発明の開示

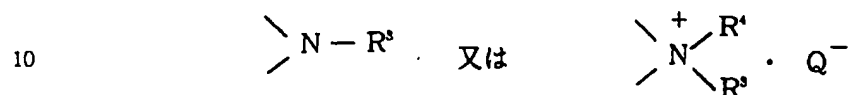
本発明は) 一般式



[式中、R'及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基を示し（ここに、該ヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基におけるヘテロアリール基は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、かつ、少なくとも一つの窒素原子を含む場合は低級アルキル基又は低級アルケニル基との四級塩を形成していてもよい）、Xは酸素原子、硫黄原子又はCHを示し、YはCH又は窒素原子を示し、Aは、式



- 5 で表される基を示し、ここに、 m 及び n は1～3を示し、 $m+n$ は3～5であり、 p は1～3を示し、 r 、 s 及び t は同一又は異なって0～3を示し、 $r+s+t$ は2～3であり、 Z は、式



- 10 で表される基を示し、ここに R^3 は炭素数5～15の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 R^4 は低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 Q^- は陰イオンを示す] で表される化合物、その医薬上許容される塩、その
15 医薬上許容される陰イオン変換体又はそれらの水和物を提供するものである。

- 本発明により提供される上記式 [I] の化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用を有しており、そのため、敗血症、肺炎、関節炎、アレルギー性疾患などの急性及び慢性炎症性疾患、後天性ヒト免疫不全症候群、癌、虚血再灌流障害、動脈硬化症、臓器移植手術時の拒絶反応などの治療又は予防のために
20 極めて有用である。

以下に、明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明についてさらに詳細に説明する。

- 25 「ハロゲン原子」なる語はフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を包含する。

「低級アルキル基」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

- 30 「ヒドロキシ低級アルキル基」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分

岐状のヒドロキシアルキル基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2ないし7個の直鎖状又は分岐状の低級アルコキシカルボニル基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基又はイソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、炭素数7ないし12個のアラルキルオキシカルボニル基を示し、例えばベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルアミノカルボニル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を有するアルキルアミノカルボニル基を示し、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、t-ブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノカルボニル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をN上に2個有するジアルキルアミノカルボニル基を示し、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジsec-ブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、メチル（t-ブチル）アミノカルボニル基、メチルペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルメチルアミノカルボニル基、ヘキシルメチルアミノカルボニル基、イソヘキシルメチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基」とは、例えば（メトキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（エトキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（プロポキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（イソプロポキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（ブトキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（sec-ブトキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（t-ブトキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（ペンチルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（イソペンチルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（ヘキシルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（イソヘキシルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（メトキシカルボニルエチル）アミノカルボニル基、（エトキシカルボニルエチル）アミノカルボニル基、（エトキシカルボニルプロピル）アミノカルボニル基、（エトキシカルボニルブチル）アミノカルボニル基等が挙げられる。

「低級アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基」とは、例えば（ベンジルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（フェネチルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基、（フェニルプロピルオキシカルボニルメチル）アミノカルボニル基等が挙げられる。

「アラルキルアミノカルボニル基」とは、例えばベンジルアミノカルボニル基、フェネチルアミノカルボニル基、フェニルプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「ジラルキルアミノカルボニル基」とは、例えばジベンジルアミノカルボニル基、ベンジルフェネチルアミノカルボニル基、ベンジルフェニルプロピルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「ヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基」は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを有するヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基を示し、例えば 2-ピリジルメチルアミノカルボニル基、3-ピリジルメチルアミノカルボニル基、4-ピリジルメチルアミノカルボニル基、2-チアゾリルメチルアミノカルボニル基、2-チエニルメチルアミノカルボニル基、3-チエニルメチルアミノカルボニル基、1-イミダゾリルメチルアミノカルボニル基、2-イミダゾリルメチルアミノカルボニル基、4-イミダゾリルメチルアミノカルボニル基、3-ピラゾリルメチルアミノカルボニル基、4-ピラゾリルメチルアミノカルボニル基、2-フリルメチルアミノカルボニル基、3-フリルメチルアミノカルボニル基、2-ピロリルメチルアミノカルボニル基、3-ピロリルメチルアミノカルボニル基、2-ピリミジニルメチルアミノカルボニル基、4-ピリミジニルメチルアミノカルボニル基、5-ピリミジニルメチルアミノカルボニル基、2-ピラジニルメチルアミノカルボニル基、3-ピリダジニルメチルアミノカルボニル基、4-ピリダジニルメチルアミノカルボニル基、2-キノリニルメチルアミノカルボニル基、2-ベンゾチエニルメチルアミノカルボニル基、2-インドリルメチルアミノカルボニル基、2-ピリジリエチルアミノカルボニル基、3-ピリジリエチルアミノカルボニル基、4-ピリジリエチルアミノカルボニル基、2-チアゾリエチルアミノカルボニル基、2-チエニリエチルアミノカルボニル基、3-チエニリエチルアミノカルボニル基、1-イミダゾリエチルアミノカルボニル基、2-イミダゾリエチルアミノカルボニル基、4-イミダゾリエチルアミノカルボニル基、3-ピラゾリエチルアミノカルボニル基、4-ピラゾリエチルアミノカルボニル基、2-フリリエチルアミノカルボニル基、3-フリリエチルアミノカルボニル基、2-ピロリエチルアミノカルボニル基、3-ピロリエチルアミノカルボニル基、2-ピリミジリエチルアミノカルボニル基、4-ピリミジリエチルアミノカルボニル基、

ボニル基、5-ピリミジニルエチルアミノカルボニル基、2-ピラジニルエチルアミノカルボニル基、3-ピリダジニルエチルアミノカルボニル基、4-ピリダジニルエチルアミノカルボニル基、2-キノリニルエチルアミノカルボニル基、2-ベンゾチエニルエチルアミノカルボニル基、2-インドリルエチルアミノカルボニル基、2-ピリジルプロピルアミノカルボニル基、2-ピリジルブチルアミノカルボニル基、2-ピリジルペンチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルケニル基」なる語は、炭素数2～6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を示し、例えば、エテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられる。

「低級アルキニル基」なる語は、炭素数2～6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を示し、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基」とは、例えば、炭素数5～15個のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基及びシクロアルキルアルケニル基、ビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルキル基及びビスクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニル環上

の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基及びシクロアルケニルアルケニル基、ビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルキル基及びビシクロアルケニルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基、シクロアルケニルアルキニル基等を包含する。

そのような脂肪族炭化水素基としては、具体的に例えば、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、ヘキシル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、4-メチルヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等のアルキル基；

3-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、4-メチル-2-ヘキセニル基、4-メチル-3-ヘキセニル基、4-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘキセニル基、5-メチル-3-ヘキセニル基、5-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘプテニル基、5-メチル-3-ヘプテニル基、5-メチル-4-ヘプテニル基、5-メチル-5-ヘプテニル基、3, 4-ジメチル-2-ペンテニル基、3, 5-ジメチル-2-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-2-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-3-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-4-ヘキセニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基等のアルケニル基；

2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、4-メチル-2

ーペンチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル基、ドデシニル基、トリデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基等のアルキニル基；

シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロプロピルペンチル基、シクロプロピルヘキシル基、シクロプロピルヘブチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロブチルペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロペンチルブチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、シクロヘブチルメチル基、シクロヘブチルエチル基、シクロヘブチルプロピル基、シクロヘブチルブチル基、シクロオクチルメチル基、シクロオクチルエチル基、シクロオクチルプロピル基、シクロオクチルブチル基、シクロノニルメチル基、シクロノニルエチル基、シクロノニルプロピル基、シクロノニルブチル基、シクロデシルメチル基、シクロデシルエチル基、シクロデシルプロピル基、シクロデシルブチル基、シクロウンデシルメチル基、シクロウンデシルエチル基、シクロウンウンデシルプロピル基、シクロデシルブチル基、1-メチルシクロペンチルメチル基、2-メチルシクロペンチルメチル基、3-メチルシクロペンチルメチル基、1-エチルシクロペンチルメチル基、2-エチルシクロペンチルメチル基、3-エチルシクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、2-(1-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(3-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(1-エチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-エチルシクロペンチル)エチル基、2-(3-エチルシクロペンチル)エチル基、1-メチルシクロヘキシルメチル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、3-メチルシクロヘキシルメチル基、4-メチルシクロヘキシルメチル基、1-エチルシクロヘキシルメチル基、2-エチルシクロヘキシルメチル基、3-エチルシクロヘキシルメチル基、4-エチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、2-(1-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(2-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(3-メチルシクロ

ヘキシル) エチル基、2-(4-メチルシクロヘキシル) エチル基、2-(1-エチルシクロヘキシル) エチル基、2-(2-エチルシクロヘキシル) エチル基、2-(3-エチルシクロヘキシル) エチル基、2-(4-エチルシクロヘキシル) エチル基、1-メチルシクロヘプチルメチル基、2-メチルシクロヘプチルメチル基、3-メチルシクロヘプチルメチル基、4-メチルシクロヘプチルメチル基、1-エチルシクロヘプチルメチル基、2-エチルシクロヘプチルメチル基、3-エチルシクロヘプチルメチル基、4-エチルシクロヘプチルメチル基、2-シクロヘプチルエチル基、2-(1-メチルシクロヘプチル) エチル基、2-(1-メチルシクロヘプチル) エチル基、2-(2-メチルシクロヘプチル) エチル基、2-(3-メチルシクロヘプチル) エチル基、2-(4-メチルシクロヘプチル) エチル基、2-(1-エチルシクロヘプチル) エチル基、2-(2-エチルシクロヘプチル) エチル基、2-(3-エチルシクロヘプチル) エチル基、2-(4-エチルシクロヘプチル) エチル基、1-メチルシクロオクチルメチル基、2-メチルシクロオクチルメチル基、3-メチルシクロオクチルメチル基、4-メチルシクロオクチルメチル基、5-メチルシクロオクチルメチル基、1-エチルシクロオクチルメチル基、2-エチルシクロオクチルメチル基、3-エチルシクロオクチルメチル基、4-エチルシクロオクチルメチル基、5-エチルシクロオクチルメチル基、2-(1-メチルシクロオクチル) エチル基、2-(2-メチルシクロオクチル) エチル基、2-(3-メチルシクロオクチル) エチル基、2-(4-メチルシクロオクチル) エチル基、2-(5-メチルシクロオクチル) エチル基、2-(1-エチルシクロオクチル) エチル基、2-(2-エチルシクロオクチル) エチル基、2-(3-エチルシクロオクチル) エチル基、2-(4-エチルシクロオクチル) エチル基、2-(5-エチルシクロオクチル) エチル基等のシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基；

シクロプロピルプロペニル、シクロプロピルブテニル基、シクロプロピルペンテニル基、シクロプロピルヘキセニル基、シクロプロピルヘプテニル基、シクロブチルプロペニル基、シクロブチルブテニル基、シクロブチルペンテ

ニル基、シクロペンチルプロペニル基、シクロペンチルブテニル基、シクロペンチルペンテニル基、シクロヘキシルプロペニル基、シクロヘキシルブテニル基、シクロヘキシルペンテニル基、シクロヘプチルプロペニル基、シクロオクチルプロペニル基等のシクロアルキルアルケニル基；

- 5 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-1-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-3-イルメチル基、
10 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-1-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-2-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター-3-イルエチル基、
15 ビシクロ [3. 2. 1] オクター-1-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター-2-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター-8-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー-1-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー-2-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー-3-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー-1-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー-2-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー-3-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー-7-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー-1-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー-2-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー-3-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー-9-イルメチル基、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-1-イルメチル基、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イルメチル基、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イルメチル基、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イルメチル基等のビシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルキルアルキル基；
30 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1.

0] ヘプター-2-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルエテニル基等のビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルケニル基；

- 5 シクロプロピルプロピニル、シクロプロピルブチニル基、シクロプロピルペンチニル基、シクロプロピルヘキシニル基、シクロプロピルヘプチニル基、シクロブチルプロピニル基、シクロブチルブチニル基、シクロブチルペンチニル基、シクロペンチルプロピニル基、シクロペンチルブチニル基、シクロペンチルペンチニル基、シクロヘキシルプロピニル基、シクロヘキシルブチニル基、シクロヘキシルペンチニル基等のシクロアルキルアルキニル基；
- 10 (1-シクロプロペニル) エチル基、(2-シクロプロペニル) エチル基、(1-シクロプロペニル) プロピル基、(2-シクロプロペニル) プロピル基、(1-シクロプロペニル) ブチル基、(2-シクロプロペニル) ブチル基、(1-シクロプロペニル) ペンチル基、(2-シクロプロペニル) ペンチル基、(1-シクロプロペニル) ヘキシル基、(2-シクロプロペニル) ヘキシル基、(1-シクロプロペニル) ヘプチル基、(2-シクロプロペニル) ヘプチル基、(1-シクロブテニル) メチル基、(2-シクロブテニル) メチル基、(1-シクロブテニル) エチル基、(2-シクロブテニル) エチル基、(1-シクロブテニル) プロピル基、(2-シクロブテニル) プロピル基、(1-シクロペンテニル) メチル基、(2-シクロペンテニル) メチル基、(3-シクロペンテニル) メチル基、(1-シクロヘキセニル) メチル基、(2-シクロヘキセニル) メチル基、(3-シクロヘキセニル) メチル基、(1-シクロヘキセニル) エチル基、(2-シクロヘキセニル) エチル基、(3-シクロヘキセニル) エチル基、(1-シクロヘプテニル) メチル基、(2-シクロヘプテニル) メチル基、(4-シクロヘプテニル) メチル基、(1-シクロヘプテニル) エチル基、(2-シクロヘプテニル) エチル基、(3-シクロヘプテニル) エチル基、(4-シクロヘプテニル) エチル基、(1-シクロオクテニル) メチル基、(2-シクロオクテニル) メチル基、(3-シクロオクテニル) メチル基、(4-シクロオクテニル) メチル基、(1-シクロオクテニル) エチル基、(2-シクロオクテニル)
- 20
- 25
- 30

エチル基、(4-シクロオクテニル)エチル基、(4-シクロオクテニル)
エチル基、(1-シクロノネニル)メチル基、(2-シクロノネニル)メチ
ル基、(3-シクロノネニル)メチル基、(4-シクロノネニル)メチル
基、(5-シクロノネニル)メチル基、(1-シクロノネニル)エチル基、
5 (2-シクロノネニル)エチル基、(3-シクロノネニル)エチル基、(4
-シクロノネニル)エチル基、(5-シクロノネニル)エチル基、(1-シ
クロデセニル)メチル基、(2-シクロデセニル)メチル基、(3-シクロ
デセニル)メチル基、(4-シクロデセニル)メチル基、(5-シクロデセ
ニル)メチル基、(1-シクロデセニル)エチル基、(2-シクロデセニ
10 ル)エチル基、(3-シクロデセニル)エチル基、(4-シクロデセニル)
エチル基、(5-シクロデセニル)エチル基、(1-シクロウンデセニル)
メチル基、(2-シクロウンデセニル)メチル基、(3-シクロウンデセニ
ル)メチル基、(4-シクロウンデセニル)メチル基、(5-シクロウンデ
セニル)メチル基、(6-シクロウンデセニル)メチル基、(1-シクロウ
15 ンデセニル)エチル基、(2-シクロウンデセニル)エチル基、(3-シク
ロウンデセニル)エチル基、(4-シクロウンデセニル)エチル基、(5-
シクロウンデセニル)エチル基、(6-シクロウンデセニル)エチル基、
(1-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-3-シク
ロペンテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロペンテニル)メチル
20 基、(2-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-3-
シクロペンテニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロペンテニル)メチ
ル基、(5-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-1-
シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロペンテニル)メ
チル基、(3-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-
25 2-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロペンテニル)
メチル基、(1-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル
-3-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘキセニ
ル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メ
チル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-3-シクロヘキセ
30 ニル)メチル基、(6-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(6-

メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘキ
セニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(3
-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-3-シクロヘ
キセニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、
5 (5-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-1-シク
ロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル
基、(4-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-2-
シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロヘプテニル)メチ
ル基、(1-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-1
10 -シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘプテニル)メ
チル基、(2-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-
4-シクロヘプテニル)メチル基、(7-メチル-3-シクロヘプテニル)
メチル基、(7-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(7-メチル
-1-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘプテニ
15 ル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メ
チル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロヘプテ
ニル)メチル基、(6-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(6-
メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(6-メチル-1-シクロヘプ
テニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(4
20 -メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘ
プテニル)メチル基、(4-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、
(5-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(5-メチル-2-シク
ロヘプテニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル
基、(1-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-3-
25 シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-4-シクロオクテニル)メチ
ル基、(2-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-2-
シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロオクテニル)メ
チル基、(2-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、(8-メチル-
4-シクロオクテニル)メチル基、(8-メチル-3-シクロオクテニル)
30 メチル基、(8-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(8-メチル

5 -1-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(3-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(7-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(4-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(4-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(4-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、
10 (4-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(6-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-1-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-2-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-3-シクロオクテニル) メチル基、(5-メチル-4-シクロオクテニル) メチル基等のシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基；

ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-1-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルメチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-2-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエチル基、ビスクロ
30 [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-4-イルエチル基、ビスクロ [4. 1.

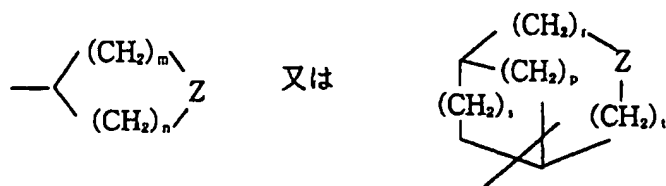
0] ヘプター-2-エン-7-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクタ-2-エン-1-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクタ-2-エン-2-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクタ-2-エン-3-イルエチル基等のビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルキル基；

5 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-1-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-3-イルエテニル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルエテニル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクタ-2-エン-2-イルエテニル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクタ-2-エン-3-イルエテニル基等のビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルケニル基；

シクロプロペニルプロペニル基、シクロプロペニルブテニル基、シクロブテニルブテニル基、シクロペンテニルプロペニル基、シクロペンテニルブテニル基、シクロプロペニルペンテニル基、シクロプロペニルヘキセニル基、シクロプロペニルヘプテニル基、シクロブテニルプロペニル基、シクロヘキセニルプロペニル基、シクロヘキセニルブテニル基等のシクロアルケニルアルケニル基；

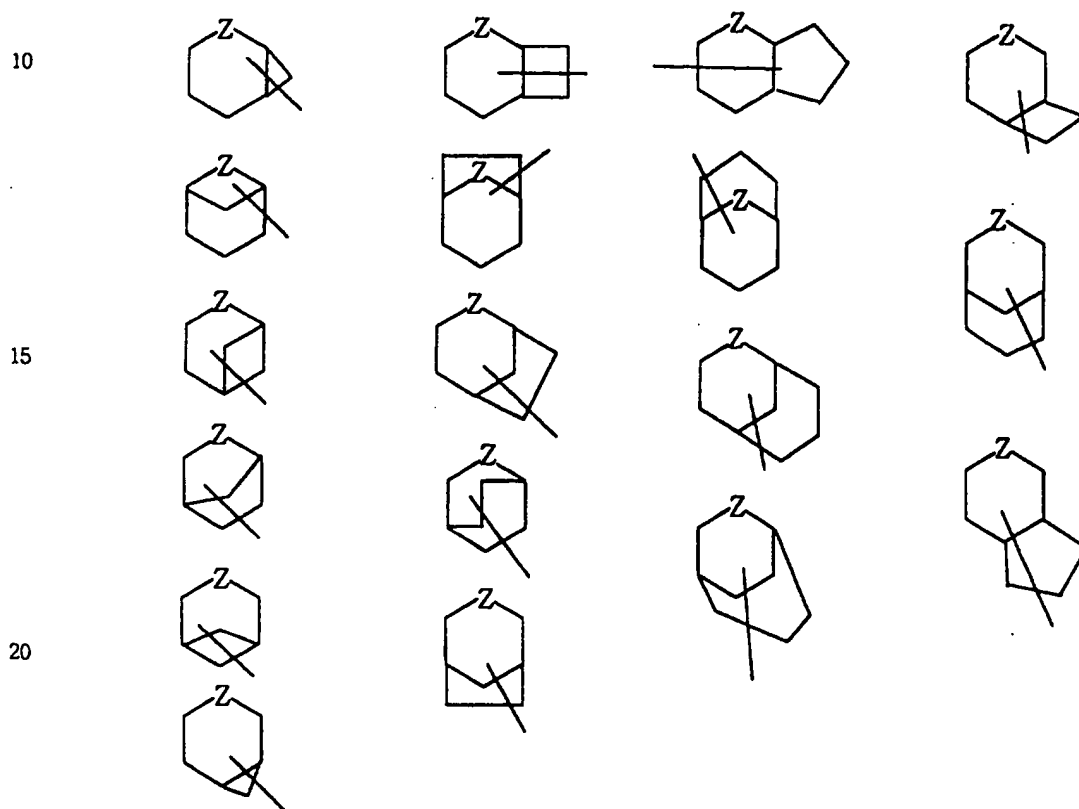
シクロプロペニルプロピニル基、シクロプロペニルブチニル基、シクロプロペニルペンチニル基、シクロプロペニルヘキシニル基、シクロプロペニルヘプチニル基、シクロブテニルプロピニル基、シクロブテニルブチニル基、シクロペンテニルプロピニル基、シクロペンテニルブチニル基、シクロヘキセニルプロピニル基、シクロヘキセニルブチニル基等のシクロアルケニルアルキニル基等が挙げられる。

式



5

〔式中、 m 、 n 、 p 、 r 、 s 、 t 及び Z は前記の意味を有する〕で表される基は、窒素原子を含有する単環性複素環基又は、例えば、



〔式中、 Z は前記の意味を有する〕で表される骨格を有する双環性の複素環基等を示し、更に具体的にはピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、1-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル基、1-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル基等又はそれらの第4級アミン塩を挙げることが出来る。

「陰イオン」とは、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等のハロゲン原子のイオン、トシレート、メシレート等の有機スルホン酸のイオ

30

ン、硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、アセテート、トリフレート、プロピオネート、オギザレート、マロネート等のカルボキシレート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等が挙げられる。

- 5 「フォスゲン類」とはいわゆるフォスゲンの他ジフォスゲン及びトリフォスゲンをも意味する。

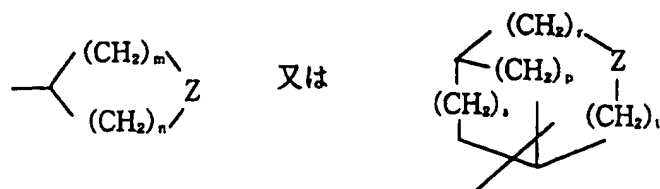
次に、一般式 [I] 中で用いられている記号の意味、その具体例及びその好適な例を記載し、更に本発明を説明する。

- 10 R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルア
- 15 ミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基を示し（ここに、該ヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基におけるヘテロアリール基は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、かつ、少なくとも一つの窒素原子を含む場
- 20 合は低級アルキル基又は低級アルケニル基との四級塩を形成していてもよい）、そして各種置換基の定義及び具体例は前述のとおりである。

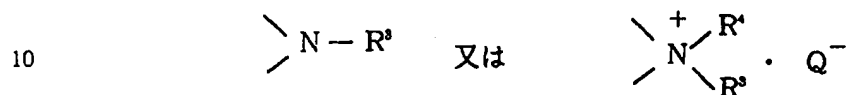
Xは酸素原子、硫黄原子又はCHを示し、この中、酸素原子及び硫黄原子が好ましい。

YはCH又は窒素原子を示し、この中、CHが好ましい。

- 25 Aは、式



- 5 で表される基を示し、ここに、 m 及び n は1～3を示し、 $m+n$ は3～5であり、 p は1～3を示し、 r 、 s 及び t は同一又は異なって0～3を示し、 $r+s+t$ は2～3であり、 Z は、式



- 10 で表される基を示し、ここに R^3 は炭素数5～15の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 R^4 は低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 Q^- は陰イオンを示し、そして各種置換基の定義及び具体例は前述のとおりである。

- 15 そして上述の如く、 m 及び n は1～3を示すが、この中、 m 及び n がともに2である場合が好ましく、 R^3 は炭素数5～15の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示すが、この中、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、1-デカリルメチル基、2-デカリルメチル基、(1-シクロオクテニル)メチル基及び(1-シクロノネニル)メチル基が好ましく、 R^4 は低級アルキル基又は低級アルケニル基を示すが、この中、メチル基、エチル基、プロピル基及びアリル基が好ましい。

- 20 本発明の化合物は、その置換の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在することがあるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

- 25 また、本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在することができ、そのような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機カルボン酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、 p -トル
- 30

エンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物は、下記の合成ルートにより製造することができる。

5

10

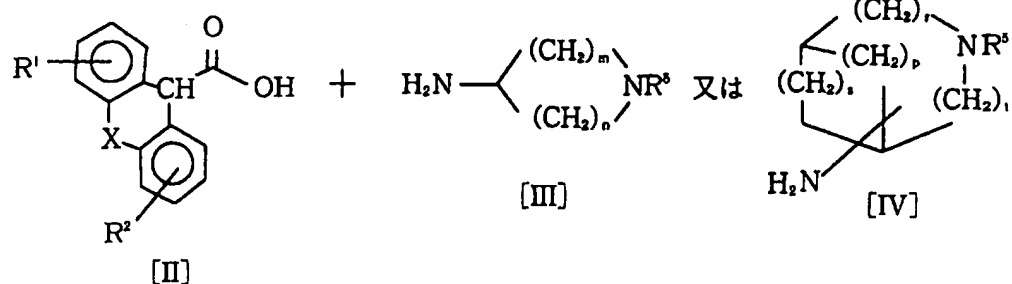
15

20

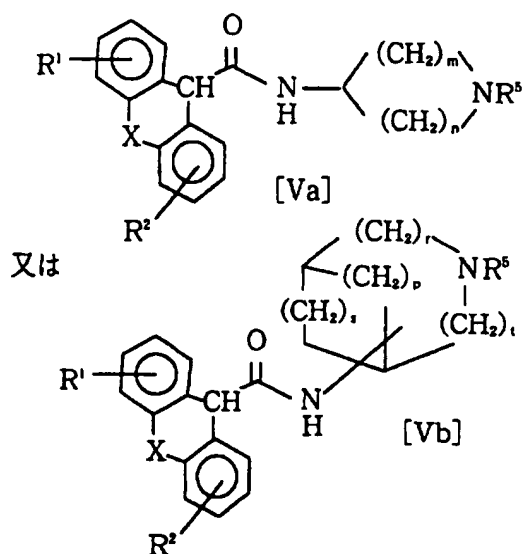
25

30

ルート 1

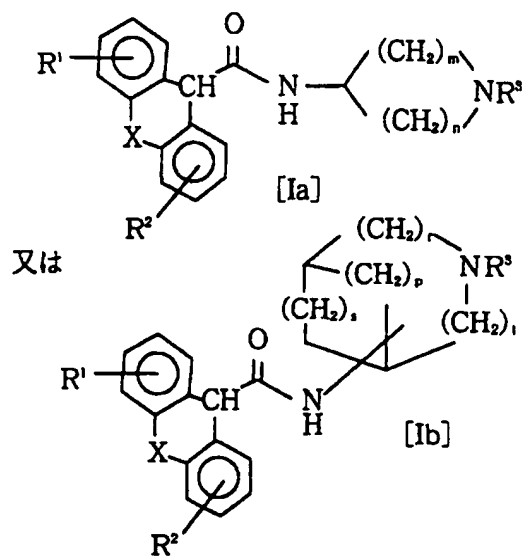


縮合

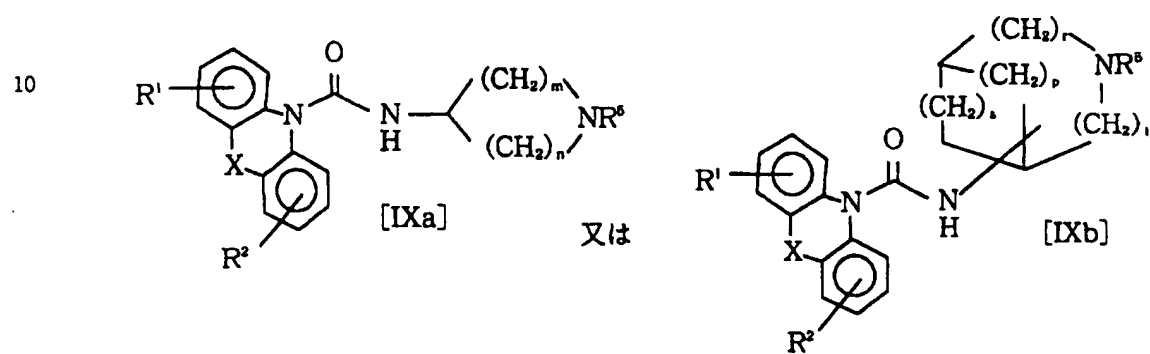
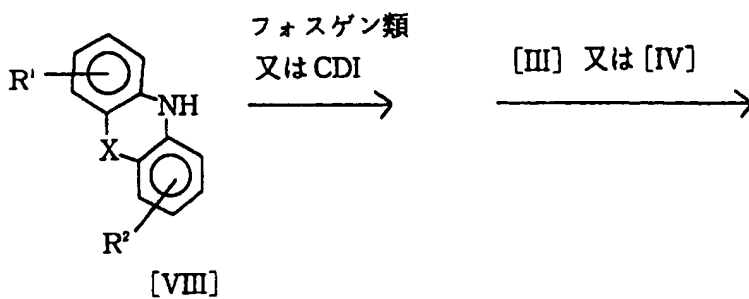


1) 脱保護

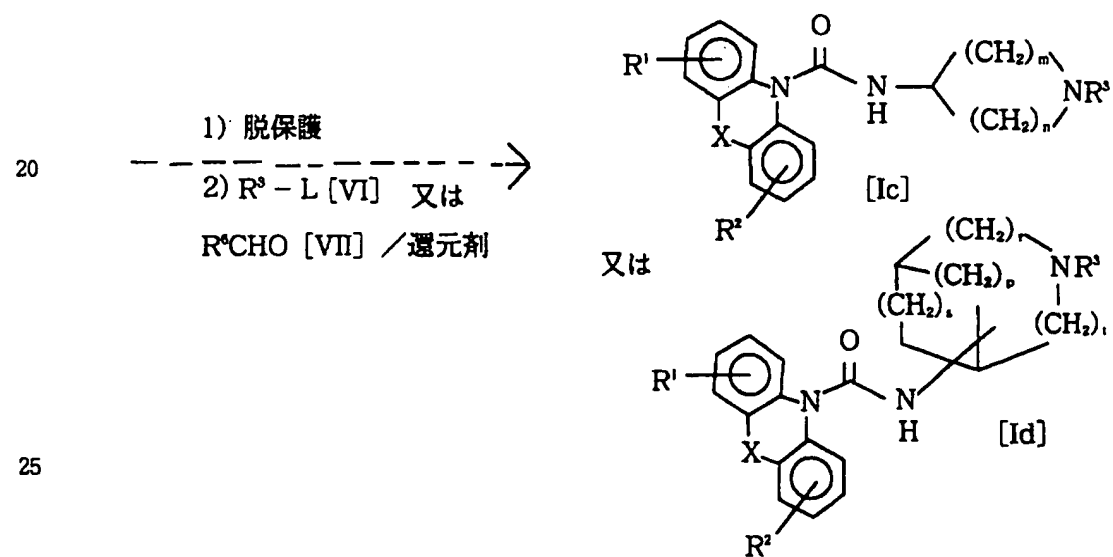
2) R^6-L [VI] 又は
 R^6CHO [VII] / 還元剤



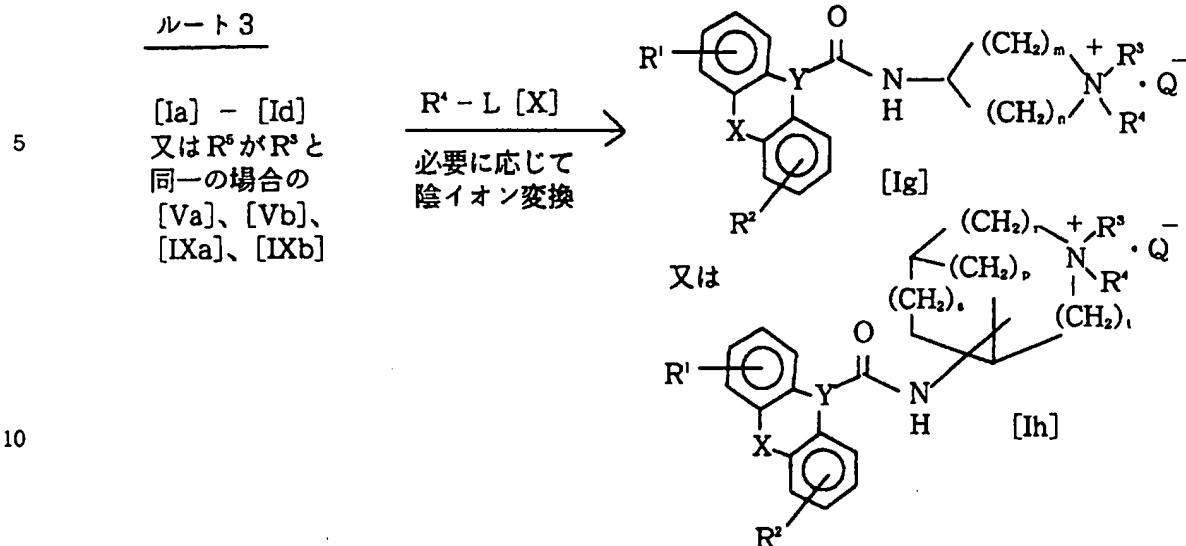
ルート 2



15



30



[上記ルート中の R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、Q⁻、m、n、p、r、s、t は前記と同様の意味を有し、R⁵ は R³ と同一の意味を有するか、又は保護基を示し、R⁶ は炭素数 4 ～ 14 の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、L は脱離基を示し、C D I はカルボニルジイミダゾールを示す。]

以下にルート 1 ～ 3 について更に詳細に説明する。

ルート 1

化合物 [I I] と化合物 [I I I] 又は [I V] との反応は、有機化学の分野で広く知られた、カルボン酸化合物とアミノ化合物の縮合反応であり、通常、適当な溶媒中、縮合剤を用いて行うことができる。この際使用できる縮合剤としては、例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド - トリフェニルホスフィン等が挙げられ、特に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドが好ましい。

これら縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常化合物

〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕 1モルに対して1～5当量、特に1～2当量の範囲内とすることができる。

また、上記縮合反応は、必要に応じて、塩基の存在下で実施することができ、用いる塩基としては、例えば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、
5 ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。

また溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、
10 テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃～100℃の範囲内とすることができ、かかる条件下に反応は、通常、
15 5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間で終了せしめることができる。

式〔ⅠⅠ〕の化合物に対する式〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕の化合物の使用割合は、厳密に制限されるものではなく、これら化合物の種類や用いる反応条件等に応じて変えることができるが、通常、式〔ⅠⅠ〕の化合物1モルあたり式〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕の化合物、
20 1～5モル、好ましくは1～2モルの範囲内で使用することができる。

また、前記式〔Ⅴa〕又は〔Ⅴb〕のカップリング化合物は、式〔ⅠⅠ〕のカルボン酸を反応性誘導体に変換した後、式〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕の化合物と縮合させることによって得ることができる。

式〔ⅠⅠ〕のカルボン酸の反応性誘導体としては、例えばエステル化又は
25 アミド化反応においてカルボキシル基の活性化のために有機合成化学の分野で通常使用される、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が挙げられる。

式〔ⅠⅠ〕のカルボン酸の混合酸無水物は、式〔ⅠⅠ〕のカルボン酸を常
30 法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチル

ロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができ、活性エステルは、式 [I I] のカルボン酸を常法に従って、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド - トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えば N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等の N - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができ、活性アミドは、式 [I I] のカルボン酸を常法に従って、例えば 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

式 [I I] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [I I I] 又は [I V] の化合物との縮合反応は、不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ~ 100°C の範囲内とすることができる。

また、式 [I I] のカルボン酸の反応性誘導体に対する式 [I I I] 又は [I V] の化合物の使用割合は厳密に制限されるものではなく、該反応性誘導体の種類等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルあたり式 [I I I] 又は [I V] の化合物は 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 2 モルの範囲内で用いることができる。

R^5 が保護基を意味する場合の、該保護基としては、例えばベンジル基、p - メトキシベンジル基、p - ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基

で) 使用して行われるが、必要に応じてどちらか一方を大過剰使用して行うこともできる。また必要に応じて適当な塩基や反応助剤を用いて行うこともできる。

5 溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

10 また、用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン；
15 例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特にN, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

20 上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特にヨウ化カリウムが好ましい。

通常、反応温度は、約0℃～溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応時間は10分間～48時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の条件を用いることもできる。

25 式 [V a] 又は [V b] の化合物から保護基を除去して得られた化合物と式 [V I I] のアルデヒドとの還元的アルキル化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタ
30

等の低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

式 [V a] 又は [V b] 中の R^5 が R^3 と同一の意味を有する場合は、上記縮合反応で直接本発明の化合物を得ることができる。

式 [V a] 又は [V b] 中の R^5 が保護基の場合は、化合物 [V a] 又は [V b] から保護基を除去し、ついで化合物 [V I] を反応させるか、化合物 [V I I] と還元剤を用いて還元的アルキル化を行うことにより、本発明化合物に導くことができる。

保護基の除去は、それ自体既知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981年) 等に記載の方法又はそれに準ずる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

Lによって表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

式 [V a] 又は [V b] の化合物から保護基を除去して得られた化合物と式 [V I] の化合物との反応は、適当な溶媒中、通常、ほぼ等モル量又はどちらか一方を少過剰量（例えば、式 [V a] 又は [V b] の化合物から保護基を除去した化合物 1 モルあたり式 [V I] の化合物 1～1.3 モルの割合

ノール、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常、約 -30°C ～約 200°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C とすることができ、また、反応時間は、通常、10分間～7日間、好ましくは10分間～24時間とすることができる。

5 また、上記還元的アルキル化反応は、シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で行うことが好ましく、そのためのpH調節に用いる酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

10 還元的アルキル化は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができ、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いて行うことが好ましい。特にシッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で還元反応を行う場合、酸性下で比較的安定なシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることが好ましい。

15 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、式[X I]の化合物1モルに対して、1モル～過剰モル、好ましくは1～10モルとすることができる。

20 また R^1 及び R^2 の中、少なくとも 하나가ハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合、該ハロゲン原子を還元して水素原子とするか、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合、それらをカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基に変換することもでき、ハロゲン原子を還元して水素原子にする反応は、通常の接触還元で行うことができ、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基を上記のカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基等への変換

25

30

は直接相当するアミン化合物を反応させるか、一旦カルボキシ基に変換した後通常の方法により。相当するアミン化合物と縮合させることにより行うことができる。

ルート2

5 化合物 [V I I I] とフォスゲン類又はカルボニルジイミダゾール (C D I) との反応は、適当な溶媒中で行うことができる。フォスゲン類としてはフォスゲンそのもののみならず、ジフォスゲン及びトリフォスゲンをも意味し、これらを反応条件に応じ適当に選択して用いることができる。使用しうる溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルム
10 アミド等を挙げることができる。

反応温度は、通常、 -10°C ～溶媒の沸点温度であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の温度とすることができ、また反応時間は、通常、30分～1日であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間とすることができ
15 る。

化合物 [V I I I] とフォスゲン類との反応により生成する化合物は、単離することもできるが、単離せずにそのまま化合物 [I I I] 又は [I V] と反応させることもできる。

また必要によりルート1で説明した、ハロゲン原子の水素原子への変換反応、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基のカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基等への変換反応を行うことができる。
20

ルート3

ルート3は化合物 [I a] 等で表される第3級アミンに式 [X] で表される化合物を反応させ、第4級アミンを製造する工程であり、通常、化合物
25 [I a] 等に過剰量の化合物 [X] を反応させることにより行うことができる。反応温度は、通常 10°C ～化合物 [X] の沸点温度又は使用する場合の溶媒の沸点温度の範囲で行われるが必要によりこれ以上又はこれ以下の温度とすることができ、また反応時間は、通常、30分～1日であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間とすることができ
30 る。

この4級化に際しては、 R^1 又は R^2 が少なくとも1つの窒素原子を含むヘテロアリール基を有するヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基である場合は、この窒素原子を同時に4級化することもできる。

5 以上のルートにより生成される化合物は、有機化学の分野の通常の方法、例えば、溶媒抽出、再結晶、各種のクロマトグラフィー等により単離・精製することが出来る。

薬理作用

10 本発明の化合物のケモカイン受容体結合阻害作用、細胞内サイクリックAMP濃度に対する作用及びCCR3アンタゴニスト活性を示す。

(1) ケモカイン受容体結合阻害試験

15 ヒトケモカイン受容体CCR1をコードするcDNAを発現ベクターpRc/CMV (Invitrogen) のHind III/Xba I部位にサブクローニングし、pRc/CMV CCR1を作成した。次にリポフェクタミン (GIBCO) を用いてpRc/CMV CCR1をCHO細胞にトランスフェクトし、0.5mg/mlのG418に耐性の安定細胞株を得た。

20 この安定細胞株、50pM [125 I] MIP-1alpha (2000Ci/mmol, New England Nuclear製) 及び被験化合物を0.2mlのKrebs-Ringer/0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%グルコース (pH7.4) に懸濁し、37℃、90分間インキュベートした後、予め1%ポリエチレンイミンに浸しておいたガラスフィルターGF/Cにて濾過を行い、1mlのKrebs-Ringer/0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%グルコース (pH7.4) にて洗浄後、ガラスフィルター上の放射活性を測定した。ケモカイン受容体CCR1に対する結合親和性は、さまざまな濃度の本発明化合物による [125 I] MIP-1alpha結合の50%結合阻害濃度 (IC₅₀値) で示した。実施例12の化合物のIC₅₀は5.2nM、実施例22の化合物のIC₅₀は3.9nM、実施例26の化合物（便宜上、シスと

30

命名した化合物)の IC_{50} は1.9 nM、実施例61の化合物(便宜上、シスと命名した化合物)の IC_{50} は1.8 nM、実施例62の化合物(便宜上、シスと命名した化合物)の IC_{50} は1.8 nMであった。

またケモカイン受容体CCR3をコードする遺伝子を発現ベクターをリポ
5 フェクタミンを用いてCHO細胞にトランスフェクトし、0.5 mg/ml
のG418に耐性の安定細胞株を得た。この安定細胞株、50 pM [125
I] Eotaxin (2000 Ci/mmol, Amersham製)及び被験化合物を0.2 mlのKrebs-Ringer/0.1%ウシ血
清アルブミン/0.1%グルコース(pH 7.4)に懸濁し、37°C、90
10 分間インキュベートした後、予め1%ポリエチレンイミンに浸しておいたグ
ラスフィルターGF/Cにて濾過を行い、1 mlのKrebs-
Ringer/0.1%ウシ血清アルブミン/0.1%グルコース
(pH 7.4)にて洗浄後、グラスフィルター上の放射エネルギーを測定した。ケ
モカイン受容体CCR3に対する結合親和性は、さまざまな濃度の本発明化
15 合物による [125 I] Eotaxin結合の50%結合阻害濃度(IC_{50}
値)で示した。実施例12の化合物の IC_{50} は40 nM、実施例22の化合
物の IC_{50} は13 nM、実施例26の化合物(便宜上、シスと命名した化合
物)の IC_{50} は2.7 nM、実施例61の化合物(便宜上、シスと命名した
化合物)の IC_{50} は1.7 nM、実施例62の化合物(便宜上、シスと命名
20 した化合物)の IC_{50} は0.74 nMであった。

(2) 細胞内サイクリックAMP濃度に対する作用

ケモカイン受容体CCR1を安定に発現したCHO細胞を用い、細胞内サイ
クリックAMP濃度に対する被験化合物の作用を検討した。

CHO細胞をLocke's solution (pH 7.4)

25 (154 mM 塩化ナトリウム、5.6 mM塩化カリウム、2 mM 塩化カ
ルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、0.1%グルコース、10 mM
Hepes、0.3 mMイソブチルメチルキサンチン)に懸濁し、予め37
°C、5分間インキュベートした後hMIP-1 alpha
(100 nM)及びForskolin (0.01 mM)を添加した。反応
30 10分後にトリクロロ酢酸を添加し反応を停止し、15000 rpm、5分

間遠心し上澄みを得た。次に上澄み中のトリクロロ酢酸をジエチルエーテルにて抽出除去し、遠心エバポレーターにて乾固した。このようにして得られたサンプル中のサイクリックAMP濃度はサイクリックAMPキット (A m e r h a m製) を用いて測定した。細胞内サイクリックAMP濃度に対する被験化合物の作用はhMIP-1 α (100 nM) 添加5分前に細胞懸濁液に被験化合物 (0.01 mM) を添加することによってhMIP-1 α に対する拮抗作用を調べた。その結果を表1に示す。

表1

反応条件	cAMP濃度 (pmol/10 ⁶ cells)
Forskolin 単独	67.8 + / - 8.4
Forskolin + hMIP-1 α	47.7 + / - 4.2
Forskolin + hMIP-1 α + 実施例12の化合物	81.6 + / - 4.2

表1に示すように本発明化合物はForskolin誘発細胞内サイクリックAMP濃度に対するMIP-1 α の抑制効果に拮抗することが示された。

(3) CCR3アンタゴニスト活性

CCR3を安定的に発現するヒト好酸球を用い、細胞内カルシウム濃度に及ぼす本発明化合物の作用を次の方法で測定した。好酸球に4 mM Fura2アセトキシメチルエステル (同仁化学研究所製) を加え、37°Cにて30分間インキュベートした。これを340 nmと380 nmで励起し、500 nmの蛍光を測定し、340/380比をモニターして、これより細胞内カルシウム濃度を算出した。アゴニストはCCR3特異的ケモカインEotaxin (10 nM) を用い、アンタゴニスト活性はアゴニスト刺

激 5 分前に好酸球を本発明化合物（41 nM）で処理したときの細胞内カルシウム濃度上昇の抑制率（％）として求めた。実施例 26 の化合物（便宜上、シスと命名した化合物）の抑制率は 51％、実施例 59 の化合物（便宜上、シスと命名した化合物）の抑制率は 97％であった。

5 本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤と共に、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
10 ロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシ
15 プロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、
20 植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

 これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、
20 顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に
25 注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であってもよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であってもよく、更に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

 これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1.0～100 重量％、好ましくは 1.0～60 重量％の割合で含有することができる。これらの製剤
30 は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を抗アレルギー剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、
0.1～100mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、
0.001～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例1

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]キサンテン-9-カルボキサミドの合成

工程1. N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キサンテン-9-カルボキサミドの合成

4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン塩酸塩4.71g及びキサンテン-9-カルボン酸4.50gを無水N,N-ジメチルホルムアミド150mlに懸濁させ、トリエチルアミン5.5mlを加えた後、氷冷し1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(以下、EDCI・HClという)5.73g及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール4.04gを順次加えた。すぐに室温へ昇温し、そのまま12時間攪拌した。0℃へ冷却後反応液に水80mlを加えて酢酸エチル抽出し、有機層を10%クエン酸溶液、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物7.78gを白色固体として得た。

工程2. N-(ピペリジン-4-イル)キサンテン-9-カルボキサミド塩酸塩の合成

N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キサンテン-9-カルボキサミド7.78gの40mlメタノール懸濁液に70mlの10%塩酸-メタノール溶液を加え17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し表題化合物6.10gを青緑色固体として得た。

工程3. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]キサ

ンテンー9ーカルボキサミドの合成

室温で、N-（ピペリジンー4ーイル）キサテンー9ーカルボキサミド塩酸塩 1.16 g 及びシクロオクタンカルバルデヒド 586 mg をテトラヒドロフラン 60 ml に懸濁し、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 1.60 g を加え、同温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム〜クロロホルム／メタノール＝50／1）にて精製し表題化合物 660 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.11-1.74 (19H, m), 1.89-1.97 (4H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.64-3.66 (1H, m), 4.84 (1H, s), 5.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m)
FAB-MS (m/e, (C₂₈H₃₆O₂N₂+H)⁺ として) : 433

実施例 2

N-〔1-（シクロオクチルエチル）ピペリジンー4ーイル〕キサテンー9ーカルボキサミドの合成

シクロオクタンアセトアルデヒドを用い、実施例 1 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.17-1.59 (19H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.22-2.27 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 4.84 (1H, s), 5.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.26-7.39 (4H, m)
FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₈O₂N₂+H)⁺ として) : 447

30 実施例 3

N- [1- (シクロオクチルプロピル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドの合成

シクロオクタプロピオンアルデヒドを用い、実施例1の工程3と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.07-1.85 (23H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.26-2.31 (2H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 4.85 (1H, s), 5.21 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.08-7.15 (4H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.36-7.39 (2H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₄₀O₂N₂+H)⁺ として) : 461

実施例4

N- [1- (シクロノニルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドの合成

シクロノナンカルバルデヒドを用い、実施例1の工程3と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.10-1.80 (21H, m), 1.85-2.05 (4H, m), 2.48-2.62 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 4.84 (1H, s), 5.10 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.05-7.45 (8H, m)

FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₈O₂N₂+H)⁺ として) : 447

実施例5

N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドの合成

シクロヘキサンカルバルデヒドを用い、実施例1の工程3と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 0.77-0.84 (2H, m), 1.12-1.26 (4H, m), 1.34-1.39 (1H,

m), 1.57-1.75 (10H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 4.84 (1H, s), 5.08 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{26}H_{32}O_2N_2+H)^+$ として) : 405

実施例6

N-[(2-デカリルメチルピペリジン-4-イル)]キサンテン-9-カルボキサミドの合成

2-デカリンカルバルデヒドを用い、実施例1の工程3と同様の方法で表題化合物を合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.79-2.00 (21H, m), 2.00-2.30 (4H, m), 2.65-2.95 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.85 (1H, s), 5.25-5.41 (1H, br. d), 7.05-7.40 (8H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{38}O_2N_2+H)^+$ として) : 459

実施例7

N-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)キサンテン-9-カルボキサミドの合成

N-(ピペリジン-4-イル)キサンテン-9-カルボキサミド塩酸塩 50mgのアセトニトリル5.0ml懸濁液に炭酸カリウム60mg、ヨードヘキサン25mlを順次加え、4時間加熱還流した。室温へ冷却後反応液に水を加えて酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=10/1) にて精製し、表題化合物35mgを白色固体として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 0.85 (3H, t, $J=7.0$

H_z), 1.15-1.90 (12H, m), 1.95-2.75 (6H, m), 3.60-3.77 (1H, m), 4.82 (1H, s), 5.15 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.05-7.40 (8H, m) FAB-MS (m/e, (C₂₅H₃₂O₂N₂+H)⁺として): 393

5

実施例8

N-[9-(シクロオクチルメチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル]キサンテン-9-カルボキサミドの合成

10

工程1. N-(9-tert-ブトキシカルボニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)キサンテン-9-カルボキサミドの合成

15

3-アミノ-9-tert-ブトキシカルボニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン165mg及びキサンテン-9-カルボン酸155mgの無水N,N-ジメチルホルムアミド15ml懸濁液を氷冷し、EDCI・HCl224mg及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール157mgを順次加えた。すぐに室温へ昇温し、そのまま21時間攪拌した。反応液に水10mlを加えてジエチルエーテル抽出し、有機層を10%クエン酸溶液、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物301mgを白色固体として得た。

20

工程2. N-(9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)キサンテン-9-カルボキサミド塩酸塩の合成

25

N-(9-tert-ブトキシカルボニル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)キサンテン-9-カルボキサミド199mgに10mlの10%塩酸-メタノール溶液を加え21時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し表題化合物166mgを白色固体として得た。

30

工程3. N-[9-(シクロオクチルメチル)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドの合成

室温で、N-(9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)キサンテン-9-カルボキサミド塩酸塩38.5mg及びシクロオクタンカルバルデヒド44.1mgをメタノール3mlに懸濁し、水素化トリアセトキシ

ホウ素ナトリウム 1.60 g を加え、同温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール = 19/1) にて精製し、表題化合物 9.0 mg を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.06–1.90 (25 H, m), 2.18–2.25 (2 H, m), 2.69–2.74 (2 H, m), 4.52–4.57 (1 H, m), 4.85 (1 H, s), 4.99–5.03 (1 H, m), 7.03–7.14 (4 H, m), 7.22–7.39 (4 H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₀O₂N₂+H)⁺ として) : 473

実施例 9

15 N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]フェノキサジン-9-カルボキサミドの合成

工程 1. 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロオクチルメチルピペリジンの合成

室温で、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1.80 g 及びシクロオクタンカルバルデヒド 1.28 g をメタノール 80 ml に溶解し、酢酸 0.55 ml と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 6.23 g を順次加えた。同温で 17 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を 10% クエン酸溶液、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム〜クロロホルム/メタノール = 25/1) にて精製し表題化合物 1.66 g を白色固体として得た。

工程 2. 4-アミノ-1-シクロオクチルメチルピペリジン 2 塩酸塩の合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロオクチルメチルピペリジン 1.66 g に 15 ml の 10% 塩酸-メタノール溶液とジエチルエーテル

15 ml を加え 18 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し表題化合物 1.44 g を白色固体として得た。

工程 3. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]フェノキサジン-9-カルボキサミドの合成

5 室温で、フェノキサジン 50.3 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解しトリエチルアミン 0.15 ml とトリフォスゲン 86 mg を順次加えた。30 分加熱還流した後、4-アミノ-1-シクロオクチルメチルピペリジン 2 塩酸塩 110 mg 及びトリエチルアミン 0.15 ml を加え、2 時間加熱還流した。反応液に水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水にて
10 洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄、Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=30/1) にて精製し、表題化合物 105 mg を黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.11-1.75 (17 H, m), 1.92-1.97 (2 H, m), 2.01-2.11 (4 H, m), 2.71-2.80 (2 H, m), 3.72-3.78 (1 H, m), 5.25 (1 H, d, J=5.8 Hz), 7.04-7.17 (6 H, m), 7.50 (2 H, d, J=7.1 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₂₇H₃₅O₂N₃+H)⁺ として) : 434

20

実施例 10

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]フェノチアジン-9-カルボキサミドの合成

25 フェノチアジンを用い、実施例 10 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.11-1.65 (17 H, m), 1.87-2.08 (6 H, m), 2.62-2.72 (2 H, m), 3.67-3.73 (1 H, m), 4.85 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.12-7.33 (4 H, m), 7.36-7.40 (2 H, m), 7.53-7.57 (2 H, m)

30

FAB-MS (m/e, (C₂₇H₃₅ON₃S+H)⁺として) : 450

実施例 11

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキ
5 サミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテ
ン-9-カルボキサミド 9 mg にヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で 19 時
間攪拌した。ヨウ化メチルを減圧留去し表題化合物 12 mg を薄黄色固体と
して得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.37-1.81 (19H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.14-2.49 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.40-3.69 (2H, m), 3.98-4.26 (1H, m), 5.17&5.41 (1H, s), 6.90-7.60 (8H, m), 8.25-8.52 (1H, m)

15 FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₉O₂N₂I-I)⁺として) : 447

実施例 12

1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4-(キサンテン-9-カルボキ
20 サミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

ヨウ化エチルを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.18-2.03 (24H, m), 2.15-2.51 (2H, m), 3.05-3.79 (4H, m), 3.85-4.30 (1H, m), 5.18&5.42 (1H, s), 6.80-7.60 (8H, m), 8.33&8.55 (1H, d, J = 7.7 Hz)

25 FAB-MS (m/e, (C₃₀H₄₁O₂N₂I-I)⁺として) : 461

実施例 13

1-シクロオクチルメチル-1-プロピル-4-(キサンテン-9-カルボ
30 キサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

1-ヨードプロパンを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.03 & 1.05 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.30–2.20 (21H, m), 3.05–3.65 (8H, m), 3.85–3.98 (1H, m), 4.56 (1H, s), 7.06–7.45 (8H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 475

実施例14

1-アリル-1-シクロオクチルメチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ブロミドの合成

臭化アリルを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.22–2.41 (19H, m), 3.00–4.05 (9H, m), 5.29 & 5.47 (1H, s), 5.65–6.10 (3H, m), 6.80–7.80 (8H, m), 9.15 & 9.52 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}-\text{Br})^+$ として) : 473

実施例15

1-シクロノニルメチル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロノニルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.20–2.21 (21H, m), 3.11 (3H, s), 3.15–3.65 (6H, m), 3.80–3.97 (1H, m), 4.93 & 4.95 (1H, s), 7.05–7.35 (8H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 461

実施例 16

1-(1-デカリルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

5 N-[1-(1-デカリルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.80-2.23 (21H, m), 3.06 & 3.08 (3H, s), 3.15-3.65 (6H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.92 & 4.98 (1H, s), 7.03-7.36 (8H, m)

10 FAB-MS (m/e, $(\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 473

実施例 17

15 1-(2-デカリルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(2-デカリルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.80-2.09 (21H, m), 3.02-3.68 (9H, m), 3.81-3.98 (1H, m), 4.94 & 4.99 (1H, s), 7.03-7.38 (8H, m)

FAB-MS (m/e, $(\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 473

実施例 18

25 1-ヘキシル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル) キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 0.85-2.10 (15H, m), 3.07 & 3.10 (3H, s), 3.30-4.00 (7H,

m), 4.90–5.00 (1H, m), 7.05–7.35 (8H, m)

実施例 19

N-[1-(1-シクロヘキシルエチル) ピペリジン-4-イル] -キサン テン-9-カルボキサミドの合成

1-シクロヘキシルエチル p-トルエンスルホネートを用い、実施例7
と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.74–0.92 (5H, m), 1.03–1.35 (6H, m), 1.51–1.86 (6H, m), 2.01–2.21 (3H, m), 2.33–2.57 (3H, m), 3.59–3.66 (1H, m), 4.84 (1H, s), 5.12–5.18 (1H, m), 7.03–7.19 (4H, m), 7.20–7.40 (4H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 419

実施例 20

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2, 7-ジ ブロモキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに2, 7-ジブ
ロモキサンテン-9-カルボン酸、EDCI \cdot HCl及び1-ヒドロキシベ
ンズトリアゾールのかわりに1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用いて
表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.09–1.95 (19H, m), 1.95–2.07 (4H, m), 2.55–2.69 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 4.73 (1H, s), 5.12 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.41 (2H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2+\text{H})^+$ として) :
589, 591, 593

実施例 2 1

N-[1-(1-アダマンチルメチル)ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドの合成

1-アダマンタンカルバルデヒドを用い、実施例 1 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.16-1.26 (2H, m), 1.36-1.50 (6H, m), 1.56-1.74 (8H, m), 1.82-1.89 (5H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.85 (1H, s), 5.07-5.11 (1H, m), 7.08-7.14 (4H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 457

実施例 2 2

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,7-ジブromoキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-ジブromoキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 1 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.24-2.25 (19H, m), 3.10 & 3.12 (3H, s), 3.20-3.65 (6H, m), 3.80-3.96 (1H, m), 4.88 (1H, s), 7.05-7.55 (6H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 603, 605, 607

実施例 2 3

1-シクロオクチルメチル-1-ブチル-4-(キサンテン-9-カルボキ

サミド) ピペリジニウム ヨーゾドの合成

ヨウ化ノルマルブチルを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1. 01 & 1. 04 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1. 09–2. 09 (23H, m), 3. 14–3. 68 (8H, m), 3. 85–4. 00 (1H, m), 4. 94 & 4. 97 (1H, s), 7. 15–7. 40 (8H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^-$ として) : 489

実施例 24

1-(1-アダマンチルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨーゾドの合成

N-[1-(1-アダマンチルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1. 56–2. 02 (19H, m), 3. 13 (3H, s), 3. 21–3. 78 (6H, m), 3. 60–3. 81 (1H, s), 4. 90 (1H, s), 7. 04–7. 32 (8H, m), 8. 43 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 471

実施例 25

1-シクロオクチルエチル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨーゾドの合成

N-[1-(シクロオクチルエチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1. 20–2. 05 (21H, m), 3. 00 (3H, s), 3. 21–3. 55 (6H, m), 3. 67–3. 85 (1H, m), 4. 92 (1H, s), 7.

0.0–7.35 (8H, m), 8.40–8.50 (1H, m)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₄₁O₂N₂I)⁺として): 461

実施例 26

5 シス*ー1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4-(2,7-ジブロ
モキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨーゾド及びトラン
ス*ー1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4-(2,7-ジブロモキ
サンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨーゾドの合成(ここ
に、シス*及びトランス*の表記は立体構造が特定されていないため暫定的
につけたものである。以下、同様。)

10 N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-
 ジブロモキサンテン-9-カルボキサミド 204 mg にヨードエタン 5 ml
 を加え、油浴(95度)中44時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム/メタノー
 15 ル=97/3~95/5~10/1)により精製して、便宜上シス体と命名
 したシリカゲルカラムクロマトグラフィーの先行溶出画分である表題化合物
 175 mg を無色固体として、又便宜上トランス体と命名したシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーの後溶出画分である表題化合物 90 mg を無色固体
 として得た。

20 シス*ー1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4-(2,7-ジブロモ
キサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨーゾド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.38–1.82 (14H, m), 1.95–2.16 (3H, m), 2.31–2.50 (2H, m), 3.21 (2H, d, J=4.3 Hz), 3.54–3.69 (2H, m), 3.82 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.88–4.04 (2H, m), 4.23–4.35 (1H, m), 5.39 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (2H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J=2.4 Hz), 8.88 (1H, d, J=8.6 Hz)

30 FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₉O₂N₂Br₂I)⁺として):

617, 619, 621

トランス*ー1ーシクロオクチルメチルー1ーエチルー4ー(2, 7ージブ
ロモキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.38–2.25 (19H, m), 3.36–3.52 (2H, m), 3.43 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.58 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 4.20–4.41 (3H, m), 5.57 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.30 (2H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=2.3$ Hz), 9.12 (1H, d, $J=8.5$ Hz)
10 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 617, 619, 621

15 実施例27

1ーシクロオクチルメチルー1ープロピルー4ー(2, 7ージブ
ロモキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

Nー[1ー(シクロオクチルメチル) ピペリジンー4ーイル]ー2, 7ー
ジブロモキサンテンー9ーカルボキサミドを用い、実施例13と同様の方法
20 で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.07&1.13 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.90–2.53 (21H, m), 3.10–4.46 (9H, m), 5.36&5.67 (1H, s), 6.90&6.93 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29&7.31 (2H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7.56&7.63 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 8.84&9.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz)
25 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 631, 633, 635

30 実施例28

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,7-ジビニルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. メチル 2,7-ジビニルキサンテン-9-カルボキシレートの合成

5 メチル 2,7-ジブロモキサンテン-9-カルボキシレート
200mg、ビニルトリブチルすず0.45ml、塩化ビス(トリフェニル
ホスフィン)パラジウム(II)35mgのジオキサン溶液を、油浴
(120度)中3時間攪拌した。室温へ冷却後、反応液に飽和重曹水を加え
て酢酸エチル抽出し、有機層を40%フッ化カリウム溶液にて洗浄後無水硫
10 酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=19/1)にて
精製し、表題化合物92mgを白色アモルファスとして得た。

工程2. 2,7-ジビニルキサンテン-9-カルボン酸の合成

15 メチル 2,7-ジビニルキサンテン-9-カルボキシレート83mgの
THF0.5ml-MeOH0.5ml溶液に4規定水酸化ナトリウム溶液
0.2mlを加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濃縮した後水で希釈
し、酢酸エチル抽出した。水層を1規定塩酸酸性として酢酸エチル抽出し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物62mg
を無色固体として得た。

20 工程3. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-ジビニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに2,7-ジビ
ニルキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

25 工程4. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,7-ジビニル
キサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-
ジビニルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例20と同様の方法
で表題化合物を合成した。

30 ¹H-NMR ((CD₃)₂SO, δppm): 1.19-2.20
(19H, m), 3.03 (3H, s), 3.11-3.55 (6H,

m), 3.68-3.85 (1H, m), 4.90 (1H, s), 5.21
 (2H, d, J=11.0 Hz), 5.74 (2H, d, J=17.7 Hz), 6.70 (2H, dd, J=11.0, 17.7 Hz), 7.
 11 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.37 (2H, d, J=2.
 0 Hz), 7.44 (2H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 8.41 &
 8.45 (1H, d, J=7.9 Hz)
 FAB-MS (m/e, (C₃₃H₄₃O₂N₂I-I)·として): 499

実施例 29

10 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモキサンテン-
9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程 1 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-
2-ブロモキサンテン-9-カルボキサミドの合成

15 実施例 1 の工程 1 のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに 2-ブロモキ
 サンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程 2 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモキサン
テン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

20 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロ
 モキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題
 化合物を合成した。

25 ¹H-NMR ((CD₃)₂SO, δ ppm): 1.08-2.20
 (19H, m), 3.04 (3H, s), 3.11-3.56 (6H,
 m), 3.64-3.85 (1H, m), 4.93 & 4.95 (1H,
 s), 7.00-7.72 (7H, m), 8.44 & 8.49 (1H, d,
 J=7.3 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₂₉H₃₈O₂N₂Br I-I)·として):
 525, 527

実施例 30

30 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,7-ジエチルキサンテ

ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジエチルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

5 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジビニルキサンテン-9-カルボキサミド 33 mg をメタノール 2 ml-酢酸エチル 6 ml に溶解し 10% パラジウム-炭素触媒 20 mg を加え、室温水素常圧下 15 時間接触還元した。触媒を濾別後、濾液を減圧乾固して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 97/3) にて精製し、表題化合物 22 mg を無色アモルファスとして得た。

10

工程2. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2, 7-ジエチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

15 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジエチルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.20 & 1.18 (6H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.38-2.52 (19H, m), 2.59 (4H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.24 & 2.99 (3H, s), 3.15-3.99 (6H, m), 4.08-4.23 (1H, m), 5.04 & 5.24 (1H, s), 6.90-7.34 (6H, m), 8.08 & 8.31 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)

20

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 503

実施例 31

25 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2, 7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミドの合成

30 実施例 1 の工程 1 のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに 2, 7-ジクロロキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程2. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1.20-2.18 (19H, m), 3.02 (3H, s), 3.11-3.53 (6H, m), 3.65-3.83 (1H, m), 4.91 (1H, s), 7.16-7.47 (6H, m), 8.41 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 515

実施例32

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(チオキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-チオキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりにチオキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程2. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(チオキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-チオキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1.20-2.15 (19H, m), 2.97 & 3.01 (3H, s), 3.17-3.45 (6H, m), 3.70-3.86 (1H, m), 4.90 & 4.95 (1H, s), 7.26-7.51 (8H, m), 7.59 & 7.90 (1H, d, $J=6.5\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_2\text{SI}-\text{I})^+$ として) : 463

実施例 3 3

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2, 7-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

5 工程 1. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 1 の工程 1 のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに 2, 7-ジメチルキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程 2. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2, 7-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

10 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 1 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1. 15 - 2. 20 (19H, m), 2. 29 (6H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 12 - 3. 55 (6H, m), 3. 65 - 3. 74 (1H, m), 4. 79 (1H, s), 6. 88 - 7. 16 (6H, m), 8. 31 & 8. 41 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 475

20 実施例 3 4

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程 1. 3, 6-ジメチルキサンテンの合成

25 3, 6-ジメチルキサンテン 164 mg にエタノール 4 ml を加え加熱還流して溶解した。金属ナトリウム 250 mg を加え同温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え析出した結晶を濾取し、表題化合物 130 mg を無色固体として得た。

工程 2. 3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボン酸の合成

30 3, 6-ジメチルキサンテン 130 mg の THF 1 ml 溶液に、1. 68 M の *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 0. 74 ml を加え、室温で 2

時間攪拌し、ドライアイスを加えた後室温まで昇温した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=15/2) にて精製し、表題化合物46mgを無色固体として得た。

工程3. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程4. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3, 6-ジメチルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR ((CD₃)₂SO, δ ppm) : 1.09-2.32 (19H, m), 2.26 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.10-3.59 (6H, m), 3.65-3.87 (1H, m), 4.80 & 4.81 (1H, s), 6.94-7.15 (6H, m), 8.37 & 8.43 (1H, d, J=7.3 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₃O₂N₂I-I)⁺として) : 475

実施例35

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. 3-メチルキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例34の工程1、2と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程2. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに3-メチルキ

サンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程3. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

5 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-メチルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1.20-2.00 (19H, m), 2.29 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.17-3.52 (6H, m), 3.65-3.82 (1H, m), 4.85 (1H, s), 6.89-7.30 (7H, m), 8.36 & 8.44 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 461

実施例36

15 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メトキシキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. 3-メトキシキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例34の工程1、2と同様の方法で表題化合物を合成した。

20 工程2. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-メトキシキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに3-メトキシキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

工程3. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メトキシキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

25 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-3-メトキシキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1.20-2.18 (19H, m), 3.01 (3H, s), 3.18-3.50 (6H, m), 3.76 (3H, s), 3.52-3.82 (1H, m), 4.82

(1H, s), 6.67-7.32 (7H, m), 8.33 & 8.41
(1H, d, J=7.3 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₄₁O₃N₂I-I)⁺として): 477

5 実施例 37

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,6-ジメトキシキサン
テン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. 2,6-ジメトキシキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例34の工程1、2と同様の方法で表題化合物を合成した。

10 工程2. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-
2,6-ジメトキシキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例1の工程1のキサンテン-9-カルボン酸のかわりに2,6-ジメ
トキシキサンテン-9-カルボン酸を用いて表題化合物を合成した。

15 工程3. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2,6-ジメトキ
シキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2,6-
ジメトキシキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方
法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR ((CD₃)₂SO, δ ppm): 1.21-1.99
20 (19H, m), 3.01 (3H, s), 3.19-3.45 (6H,
m), 3.54-3.85 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.75
(3H, s), 4.78 (1H, s), 6.66-7.17 (6H, m),
8.29 & 8.37 (1H, d, J=7.0 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₃O₄N₂I-I)⁺として): 507

25

実施例 38

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロ
モ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

工程1. 7-ブromo-9-t-ブトキシカルボニルキサンテン-2-カルボ
30 ン酸の合成

t-ブチル 2, 7-ジブロモキサンテン-9-カルボキシレート 4. 33 gの無水THF 80 ml 溶液に-78度で1.63 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 20 ml を加えた。20分後ドライアイスを加えた後、室温まで昇温した。反応液に10%クエン酸溶液を加え酢酸エチル抽出し、
5 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物 2. 09 gを無色固体として得た

工程2. t-ブチル 2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレートの合成

7-ブロモ-9-t-ブトキシカルボニルキサンテン-2-カルボン酸
10 1.78 gのメタノール 20 ml 溶液に約10%のトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 50 ml を加え2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=9/1）にて精製し、表題化合物 0.61 gを得た。

15 工程3. 2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボン酸の合成

t-ブチル 2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレート 0.61 gにトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加え30分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去し表題化合物 0.50 gを無色固体として得た。

20 工程4. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例20と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.09-1.85 (19H, m), 1.91-2.15 (4H, m), 2.55-2.73 (2H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.80
25 (1H, s), 5.14 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 8.07
30 (1H, d, J=2.0 Hz),

FAB-MS (m/e , $(C_{30}H_{37}O_4N_2Br + H)^+$ として) :
569, 571

実施例 39

5 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-メトキシ
カルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの
合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロ
モ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施
10 例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

1H -NMR ($(CD_3)_2SO$, δ ppm) : 1.19-2.52
(19H, m), 3.14 & 3.41 (3H, s), 3.37 (2H, d,
J=4.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.50-4.40 (5H,
m), 5.35 & 5.66 (1H, s), 6.94 & 6.89 (1H, d,
15 J=8.7 Hz), 7.05 & 7.00 (1H, d, J=8.6 Hz),
7.30 (1H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.61 & 7.70
(1H, d, J=2.3 Hz), 7.86 & 7.83 (1H, dd, J=
1.9, 8.6 Hz), 8.00 & 8.06 (1H, d, J=1.
9 Hz), 8.77 & 8.97 (1H, d, J=8.4 Hz)

20 FAB-MS (m/e , $(C_{31}H_{40}O_4N_2BrI - I)^+$ として) :
583, 585

実施例 40

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-メトキシ
25 シカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

工程 1. t-ブチル 2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシ
レートの合成

t-ブチル 2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボ
キシレート 1.25 g を酢酸エチル 100 ml に溶解し、10%パラジウム
30 -炭素触媒 500 mg を加え、室温水素常圧下 11 時間接触還元した。触媒

を濾別後、濾液を減圧下留去して表題化合物0.39gを無色固体として得た。

工程2. 2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例38工程3と同様の方法で表題化合物を合成した。

5 工程3. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例20と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.08-1.85 (19H, m), 1.85-2.14 (4H, m), 2.48-2.73 (2H, m), 3.60-3.74 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.85 (1H, s), 5.08-5.20 (1H, m), 7.10-7.40 (5H, m), 7.99 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 491

15 実施例41

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

20 N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.15-2.50 (19H, m), 3.34 & 3.09 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.49-3.91 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.09-4.30 (1H, m), 5.27 & 5.55 (1H, s), 6.90-7.35 (4H, m), 7.50-7.65 (1H, m), 7.88 & 8.86 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.98 & 8.02 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.69 & 8.89 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

30 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 505

実施例 4 2

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

5 工程 1. t-ブチル 2-メトキシカルボニル-7-ビニルキサンテン-9-カルボキシレート
の合成

実施例 2 8 工程 1 と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程 2. t-ブチル 2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレート
の合成

10 t-ブチル 2-メトキシカルボニル-7-ビニルキサンテン-9-カルボキシレート 250 mg と N-メチルモルフォリン N-オキシド 140 mg の t-ブタノール 1.0 ml-アセトン 5.0 ml 溶液に 4% の四酸化オスミウム水溶液 1.0 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて 30 分攪拌した後、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/7）にて精製し、表題化合物 162 mg を得た。

工程 3. t-ブチル 2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレート
の合成

20 t-ブチル 2-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレート 160 mg のエーテル 5 ml-水 5 ml-メタノール 5 ml 懸濁液に過ヨウ素酸ナトリウム 250 mg を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 142 mg を無色固体として得た。

工程 4. 2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボン酸
の合成

実施例 3 8 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

30 工程 5. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド
の合

成

実施例 20 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.05-2.23 (23H, m), 2.56-2.75 (2H, m), 3.58-3.80 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.90 (1H, s), 5.52 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.01 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.93 (1H, s)
FAB-MS (m/e, (C₃₁H₃₈O₅N₂+H)⁺ として) : 519

実施例 43

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージド
の合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.30-2.55 (19H, m), 3.15&3.50 (3H, s), 3.30-4.50 (7H, m), 3.88 (3H, s), 5.52&5.82 (1H, s), 7.09&7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.14&7.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.74&7.77 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.89&7.92 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 8.05&8.10 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.16&8.21 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.86&9.08 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.90&9.91 (1H, s)
FAB-MS (m/e, (C₃₂H₄₁O₅N₂I-I)⁺ として) : 533

実施例 4 4

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボキサミドの合成工程 1. 9-t-ブトキシカルボニル-7-メトキシカルボニルキサンテン-2-カルボン酸の合成

t-ブチル 2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキシレート 140 mg、2-メチル-2-ブテン 0.05 ml 及びリン酸 2 水素ナトリウム 21 mg の水 1.0 ml-t-ブタノール 2.0 ml 溶液に亜塩素酸ナトリウム 41 mg を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性として酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 52 mg を無色固体として得た。

工程 2. t-ブチル 2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボキシレートの合成

実施例 38 の工程 2 と同様の方法で合成した。

工程 3. 2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例 38 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程 4. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 20 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.09-1.88 (19H, m), 1.88-2.12 (4H, m), 2.52-2.75 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (6H, s), 4.86 (1H, s), 5.10-5.18 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.02 (2H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 549

実施例 4 5

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-[2, 7-ビス(メトキシカルボニル)キサンテン-9-カルボキサミド]ピペリジニウム ヨーゾドの合成

5 N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2, 7-ビス(メトキシカルボニル)キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 40-2. 55 (19H, m), 3. 15&3. 47 (3H, s), 3. 38&3. 77 (2H, d, J=4. 0 Hz), 3. 52-4. 52 (5H, m), 3. 86 (6H, s), 5. 46&5. 75 (1H, s), 7. 02&7. 09 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 84&7. 89 (2H, dd, J=2. 0, 8. 6 Hz), 8. 09&8. 15 (2H, d, J=2. 0 Hz), 8. 82&9. 05 (1H, d, J=8. 2 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₃H₄₃O₆N₂I-I)⁻として) : 563

15

実施例 46

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨーゾドの合成
 工程 1. t-ブチル 2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキシレートの合成

20

7-ブロモ-9-t-ブトキシカルボニルキサンテン-2-カルボン酸 290mg、塩化アンモニウム75mg、EDC1・HCl200mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール145mg及びトリエチルアミン0.20mlのN,N-ジメチルホルムアミド2.0ml溶液を室温で12時間
 25 攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチル抽出し有機層を飽和重曹水及び水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物289mgを無色固体として得た。

工程 2. 2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例 38 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

30

工程 3. N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-

2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例20と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程4. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ ppm) : 1.10-2.20 (19H, m), 3.03 (3H, s), 3.10-3.52 (6H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 4.96 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, br. s), 7.49 (1H, dd, $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$), 7.54 & 7.56 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.85 & 7.90 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.93 (1H, br. s), 8.48 & 8.52 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_3\text{BrI}-\text{I})^+$ として) : 568, 570

実施例47

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド12mgをエタノール1.0mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム10mgを加え室温で40分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム10水和物を加えた後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744

(メルク社製) クロロホルム/メタノール=95/5) にて精製し、表題化合物 10 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.05–1.80 (19H, m), 1.85–2.05 (4H, m), 2.50–2.69 (2H, m), 3.58–3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.69 (2H, s), 4.84 (1H, s), 5.16 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)
 FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 521

実施例 48

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-ベンジルオキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨー
ジドの合成

工程 1. t-ブチル 2-ベンジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボキシレートの合成

7-ブロモ-9-t-ブトキシカルボニルキサンテン-2-カルボン酸 2.06 g の THF 溶液に N, N'-ジイソプロピル-O-ベンジルイソウレア 3.6 g を加え 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) にて精製し、表題化合物 1.32 g を得た。

工程 2. 2-ベンジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボン酸の合成

実施例 38 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程 3. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベンジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 20 と同様の方法で表題化合物を合成した。

工程4. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ベンジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベン
5 ジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボキサミドを用
い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.38-2.50 (19H, m), 3.36 & 3.07 (3H, s), 3.22-4.45 (7H, m), 5.29 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 5.73 & 5.42 (1H, s), 6.89 & 6.94
10 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.02 & 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.22-7.48 (6H, m), 7.60 & 7.69 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.89 & 7.92 (1H, dd, $J=1.9, 8.6\text{ Hz}$), 8.10 & 8.14 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.
15 81 & 9.01 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_2\text{BrI}-\text{I})^+$ として) :
659, 661

実施例49

20 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-メチルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

工程1. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-カルボキシキサンテン-9-カルボキサミドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベン
25 ジルオキシカルボニル-7-ブロモキサンテン-9-カルボキサミド1.
55 gをメタノール100ml-THF100mlに溶解し10%パラジウ
ム-炭素触媒300mgを加え、室温水素常圧下8時間接触還元した。触媒
を濾別後、濾液を減圧下留去して表題化合物1.10 gを無色固体として得
た。

30 工程2. N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-

2-メチルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-カルボキシルキサンテン-9-カルボキサミド 40 mg、メチルアミン塩酸塩 10 mg、EDCI·HCl 25 mg、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 20 mg、トリエチルアミン 0.1 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml 溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えた後酢酸エチル抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残さを分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F₂₅₄, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=95/5) にて精製し、表題化合物 14 mg を無色固体として得た。

工程 3. 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-メチルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.20-2.65 (19H, m), 2.88-4.03 (13H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 5.13 & 5.31 (1H, s), 7.01-8.58 (8H, m)
FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₂O₃N₃I-I)⁺として) : 504

実施例 50

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ジメチルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

ジメチルアミンの THF 溶液を用いて実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.05-2.43 (19H, m), 2.97 & 3.21 (3H, s), 3.19 (6H, s), 3.35-4.28 (7H, m), 5.27 & 5.59 (1H, s), 7.05-7.68 (7H, m), 8.61 & 8.86 (1H, d, J=8.2 Hz)

FAB-MS (m/e , $(C_{32}H_{44}O_3N_3I-I)^+$ として) : 518

実施例 5 1

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-エトキシカルボニルメ
チルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨー
ジドの合成

グリシンエチルエステル塩酸塩を用いて実施例 4 9 と同様の方法で表題化
合物を合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.10-2.40 (22H, m), 2.92 & 3.03 (3H, s), 2.85-4.40 (11H, m), 5.09 & 5.31 (1H, s), 7.00-8.65 (9H, m)
FAB-MS (m/e , $(C_{34}H_{46}O_5N_3I-I)^+$ として) : 576

実施例 5 2

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-フェネチルカルバモイル
キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨーシドの合成

フェネチルアミンを用いて実施例 4 9 と同様の方法で表題化合物を合成し
た。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.18-2.60 (19H, m), 2.93 & 3.23 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.90-4.30 (10H, m), 5.18 & 5.35 (1H, s), 6.91-7.40 (10H, m), 7.80 (1H, dd, $J=2.2, 8.5$ Hz), 8.44 & 8.56 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.49 & 8.67 (1H, d, $J=8.5$ Hz)
FAB-MS (m/e , $(C_{38}H_{48}O_3N_3I-I)^+$ として) : 594

実施例 5 3

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベンジ
ルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

ベンジルアミンを用いて実施例 4 9 と同様の方法で表題化合物を合成し

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 09–2. 20 (23 H, m), 2. 55–2. 75 (2 H, m), 3. 58–3. 75 (1 H, m), 4. 55–4. 72 (2 H, m), 4. 84 (1 H, s), 5. 20–5. 40 (1 H, m), 6. 41–6. 58 (1 H, m), 7. 09–7. 45 (10 H, m), 7. 80 (1 H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7. 87 (1 H, s)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}_3+\text{H})^+$ として) : 566

実施例 5 4

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ベンジルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベンジルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドを用いて実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 18–2. 53 (19 H, m), 2. 87 & 3. 04 (3 H, s), 3. 10–4. 29 (8 H, m), 4. 47–4. 82 (2 H, m), 5. 17 & 5. 35 (1 H, s), 7. 00–8. 68 (13 H, m)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_3\text{I}-\text{I})^+$ として) : 580

実施例 5 5

N-[1-(1-シクロオクテニルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドの合成

1-シクロオクテンカルバルデヒドを用い、実施例 1 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 03–2. 85 (22 H, m), 3. 58–3. 75 (1 H, m), 4. 84 (1 H, s), 5. 01–5. 18 (1 H, m), 6. 35–6. 48 (1 H, m), 7. 10 (2 H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7. 13 (2 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$),

7. 30 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7. 38 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(C_{28}H_{34}O_2N_2+H)^+$ として) : 431

実施例 56

1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(1-シクロオクテニルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$) : 1. 30-2. 49 (16H, m), 2. 90 & 3. 13 (3H, s), 3. 31-3. 68 (4H, m), 3. 82 & 4. 18 (2H, s), 3. 92-4. 30 (1H, m), 5. 14 & 5. 42 (1H, s), 5. 99 & 6. 12 (1H, t, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7. 02 (2H, t, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7. 04 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7. 21 (2H, t, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7. 42 & 7. 48 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8. 26 & 8. 52 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(C_{29}H_{37}O_2N_2I-I)^+$ として) : 445

実施例 57

1-シクロデシルメチル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(1-シクロデシルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$) : 1. 10-2. 48 (23H, m), 2. 96 & 3. 25 (3H, s), 3. 13 & 3. 55 (2H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 3. 35-4. 29 (5H, m), 5. 18 & 5. 41 (1H, s), 7. 02 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7. 06 (2H,

d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.21 (2H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.46 & 7.50 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.47 & 8.75 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(C_{31}H_{49}O_2N_2I-I)^+$ として) : 475

5

実施例 58

1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-メチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(1-シクロオクテニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 11 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.35-2.52 (16H, m), 3.00 & 3.34 (3H, s), 3.28-4.60 (5H, m), 3.93 & 4.37 (2H, s), 5.30 & 5.66 (1H, s), 6.08 & 6.26 (1H, t, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.98 & 6.99 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, dd, $J = 2.3, 8.6 \text{ Hz}$), 7.41 & 7.51 (2H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.73 & 8.99 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(C_{29}H_{35}O_2N_2Cl_2I-I)^+$ として) : 513

20

実施例 59

シス*-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージド
及びトランス*-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ヨージドの合成

N-[1-(1-シクロオクテニルメチル)ピペリジン-4-イル]-2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例 26 と同様の方法で表題化合物を合成した。

30

シス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(2, 7ージクロロキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 40 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 25-1. 67 (8H, m), 1. 96-2. 60 (8H, m), 3. 55-3. 86 (6H, m), 3. 82 (2H, s), 4. 15-4. 30 (1H, m), 5. 28 (1H, s), 6. 07 (1H, t, J = 8. 2 Hz), 6. 96 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 16 (2H, dd, J = 2. 4, 8. 7 Hz), 7. 39 (2H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 80 (1H, d, J = 7. 8 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₇O₂N₂Cl₂I-I) · として) : 527

トランス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(2, 7ージクロロキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 35 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 38-1. 74 (8H, m), 1. 98-2. 45 (8H, m), 3. 22-3. 40 (4H, m), 4. 24 (2H, s), 4. 38-4. 40 (1H, m), 4. 41-4. 60 (2H, m), 5. 69 (1H, s), 6. 26 (1H, t, J = 8. 2 Hz), 7. 00 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 17 (2H, dd, J = 2. 5, 8. 7 Hz), 7. 51 (2H, d, J = 2. 5 Hz), 9. 08 (1H, d, J = 8. 6 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₇O₂N₂Cl₂I-I) · として) : 527

実施例60

シス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(キサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド及びトランス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(キサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N-〔1- (1-シクロオクテニルメチル) ピペリジン-4-イル〕-キサンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例26と同様の方法で表題化合物を合成した。

シス*-1- (1-シクロオクテニルメチル) -1-エチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 23 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 35-2. 50 (16H, m), 3. 23-3. 68 (6H, m), 3. 70 (2H, s), 4. 03-4. 20 (1H, m), 5. 11 (1H, s), 5. 96 (1H, t, J=8. 2 Hz), 7. 01 (2H, t, J=7. 7 Hz), 7. 03 (2H, d, J=7. 7 Hz), 7. 20 (2H, t, J=7. 7 Hz), 7. 41 (2H, d, J=7. 7 Hz), 8. 34 (1H, d, J=7. 8 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₉O₂N₂I-I)⁺ として) : 459

トランス*-1- (1-シクロオクテニルメチル) -1-エチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 24 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 35-2. 41 (16H, m), 3. 15-3. 35 (4H, m), 3. 95-4. 15 (2H, m), 4. 08 (2H, s), 4. 15-4. 32 (1H, m), 5. 44 (1H, s), 6. 15 (1H, t, J=8. 2 Hz), 7. 01 (2H, t, J=7. 6 Hz), 7. 05 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 20 (2H, t, J=7. 6 Hz), 7. 49 (2H, d, J=7. 6 Hz), 8. 75 (1H, d, J=8. 6 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₀H₃₉O₂N₂I-I)⁺ として) : 459

実施例61

N-〔1- (1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル〕-キサンテン-9-カルボキサミドの合成

工程1. シクロノナノン p-トルエンスルホニルヒドラゾンの合成

シクロノナノン2. 29 g及びp-トルエンスルホニルヒドラジド3.

0 g のメタノール 20 ml 懸濁液に塩酸 0.5 ml を加え室温で 16 時間攪拌した。析出した個体を濾取し、表題化合物 3.0 g を無色個体として得た。

工程 2. 1-シクロノネン-1-カルバルデヒドの合成

シクロノナノン p-トルエンスルホニルヒドラゾン 4.5 g の N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 45 ml 懸濁液に -78°C で 1.6 M の n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 37 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に N, N-ジメチルホルムアミド 5.7 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を 2 規定塩酸水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 19/1）にて精製し、表題化合物 1.43 g を黄色油状物として得た。

工程 3. N-[1-(1-シクロノネニルメチル)ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミドの合成

1-シクロノネンカルバルデヒドを用い、実施例 1 の工程 3 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.00-2.68 (22 H, m), 2.74 (2 H, br. s), 3.59-3.75 (1 H, m), 4.84 (1 H, s), 5.11 (1 H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.36 (1 H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.10 (2 H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.13 (2 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.30 (2 H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.38 (2 H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2+\text{H})^+$ として) : 445

実施例 6 2

シス*-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ブロミド
及び トランス*-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ブ

ロミドの合成

臭化エチルを用い、実施例 26 と同様の方法で表題化合物を合成した。

シス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(2, 7ージクロロキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ブロミド

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 42 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1. 20–1. 75 (8H, m), 1. 97–2. 45 (8H, m), 3. 45–3. 95 (6H, m), 3. 83 (2H, s), 4. 10–4. 25 (1H, m), 5. 33 (1H, s), 6. 05 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 6. 97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7. 15 (2H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7. 43 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 9. 47 (1H, d, $J=7.3$ Hz)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Br}-\text{Br})^+$ として) : 527

15 トランス*ー1ー(1ーシクロオクテニルメチル)ー1ーエチルー4ー(2, 7ージクロロキサンテンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ブロミド

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1. 29–2. 50 (16H, m), 3. 20–4. 75 (7H, m), 4. 23 (2H, s), 5. 64 (1H, s), 6. 26 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 6. 99 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7. 16 (2H, dd, $J=2.4, 8.7$ Hz), 7. 54 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 9. 75 (1H, d, $J=9.2$ Hz)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Br}-\text{Br})^+$ として) : 527

25 実施例 63

シス*ー1ー(1ーシクロノネニルメチル)ー1ーエチルー4ー(キサント
ンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド及びトランス*ー1ー
(1ーシクロノネニルメチル)ー1ーエチルー4ー(キサント
 30 ンー9ーカルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N- [1- (1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル] -キサ
ンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例26と同様の方法で表題化合物
を合成した。

シス*-1- (1-シクロノネニルメチル) -1-エチル-4- (キサ
ンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 28 (3H, t, J = 7.
1 Hz), 1. 32 - 1. 66 (10H, m), 1. 82 - 2. 56
(8H, m), 3. 37 - 3. 72 (6H, m), 3. 70 (2H, s),
4. 05 - 4. 21 (1H, m), 5. 12 (1H, s), 5. 89
(1H, t, J = 8. 7 Hz), 7. 03 (2H, t, J = 7. 6 Hz),
7. 04 (2H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 21 (2H, t, J = 7.
6 Hz), 7. 43 (2H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 24 (1H, d,
J = 8. 4 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₁O₂N₂I-I)⁺として) : 473

トランス*-1- (1-シクロノネニルメチル) -1-エチル-4- (キサ
ンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1. 27 (3H, t, J = 6.
9 Hz), 1. 32 - 1. 70 (10H, m), 1. 88 - 2. 39
(8H, m), 3. 15 - 3. 35 (4H, m), 4. 11 (2H, s),
4. 06 - 4. 32 (3H, m), 5. 48 (1H, s), 6. 11
(1H, t, J = 8. 7 Hz), 7. 02 (2H, t, J = 7. 6 Hz),
7. 06 (2H, d, J = 7. 6 Hz), 7. 21 (2H, t, J = 7.
6 Hz), 7. 51 (2H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 73 (1H, d,
J = 8. 6 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₁H₄₁O₂N₂I-I)⁺として) : 473

実施例64

1- (1-シクロノネニルメチル) -1-メチル-4- (キサ
ンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

N- [1- (1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル] -キサ

ンテン-9-カルボキサミドを用い、実施例11と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 0.80-2.50 (18H, m), 2.92 & 3.18 (3H, s), 3.28-4.32 (7H, m), 5.16 & 5.47 (1H, s), 5.91 & 6.08 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.94-7.34 (6H, m), 7.44 & 7.51 (2H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.18 & 8.55 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}-\text{I})^+$ として) : 459

実施例65

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(3-ピリジルメチル)カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例49と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.09-2.25 (23H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.58-3.75 (1H, m), 4.66 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.85 (1H, s), 5.33-5.51 (1H, m), 6.72-6.84 (1H, m), 7.10-7.40 (6H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_4+\text{H})^+$ として) : 567

実施例66

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-(3-メチルピリジニウムメチル)カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド)ピペリジニウム ジョージドの合成

実施例49と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ ppm) : 1.40-2.25 (19H,

m), 3.10 & 3.15 (3H, s), 3.05-4.02 (7H, m), 4.42 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.05 & 5.13 (1H, s), 7.08-7.42 (5H, m), 7.82-8.12 (3H, m), 8.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.81 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.97 (1H, s)
 FAB-MS (m/e, (C₃₇H₄₈O₃N₄I₂-I)⁺として): 723

実施例 67

N-[1-(シクロオクチルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-(4-ピリジルメチル)カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.10-2.25 (23H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 3.58-3.75 (1H, m), 4.57-4.73 (2H, m), 4.86 (1H, s), 5.31-5.53 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.10-7.40 (7H, m), 7.83 (1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.57 (2H, d, J=6.1 Hz)

FAB-MS (m/e, (C₃₅H₄₂O₃N₄+H)⁺として): 567

実施例 68

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-[2-(4-メチルピリジニウムメチル)カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド]ピペリジニウム ジョージドの合成

実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD, δ ppm): 1.45-2.24 (19H, m), 3.10 & 3.14 (3H, s), 3.15-4.02 (7H, m), 4.37 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.05 & 5.13 (1H, s), 7.09-7.42 (5H, m), 7.86-8.10 (4H, m), 8.79-8.85 (2H, m)

FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{48}O_3N_4I_2-I)^+$ として) : 723

実施例 69

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ベンジルオキシカルボ
5 ニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドの合成

実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.20-2.50 (19H, m), 3.02 & 3.31 (3H, s), 3.15-4.33 (7H, m), 5.32 (2H, s), 5.32 & 5.61 (1H, s), 6.99
10 -7.67 (10H, m), 7.91 & 7.94 (1H, dd, $J=2.0$, 8.6 Hz), 8.06 & 8.09 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.59 & 8.81 (1H, d, $J=8.9$ Hz)

FAB-MS (m/e , $(C_{37}H_{48}O_4N_2I-I)^+$ として) : 581

15 実施例 70

N-[1-(1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-メ
トキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 20 と同様の方法で表題化合物を合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$, δ ppm) : 1.10-2.15 (20H, m), 2.48-2.53 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.59
20 -3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.85 (1H, s), 5.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.35 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.29-7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J=2.0$, 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz)
25

FAB-MS (m/e , $(C_{31}H_{38}O_4N_2+H)^+$ として) : 503

実施例 71

N-[1-(1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベ
30 ンジルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 10–2. 20 (20H, m), 2. 50–2. 56 (2H, m), 2. 73 (2H, s), 3. 55–3. 74 (1H, m), 4. 61 (1H, dd, $J=5.6, 14.4$ Hz), 4. 67 (1H, dd, $J=5.6, 14.4$ Hz), 4. 83 (1H, s), 5. 16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 5. 36 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 6. 48 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7. 10–7. 21 (3H, m), 7. 24–7. 41 (7H, m), 7. 81 (1H, dd, $J=2.1, 8.6$ Hz), 7. 86 (1H, d, $J=2.1$ Hz)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}_3+\text{H})^+$ として) : 578

実施例 72

N-[1-(1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-ピリジルメチル) カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミドの合成

実施例 49 と同様の方法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1. 19–2. 22 (20H, m), 2. 58–2. 74 (2H, m), 2. 77 (2H, s), 3. 55–3. 74 (1H, m), 4. 58 (1H, dd, $J=5.8, 14.7$ Hz), 4. 63 (1H, dd, $J=5.8, 14.7$ Hz), 4. 82 (1H, s), 5. 38 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 5. 60–5. 85 (1H, m), 7. 05–7. 41 (7H, m), 7. 70 (1H, ddd, $J=1.6, 2.2, 7.9$ Hz), 7. 76 (1H, dd, $J=2.1, 8.5$ Hz), 7. 90 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8. 50 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8. 59 (1H, d, $J=2.2$ Hz)

FAB-MS (m/e , $(\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_4+\text{H})^+$ として) : 579

30 実施例 73

N- [1- (1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル] -2-
(2-ピリジルメチル) カルバモイルキサnten-9-カルボキサミドの合
成

実施例49と同様の方法で表題化合物を合成した。

5 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.16-2.21 (20H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 2.75 (2H, s), 3.58-3.75 (1H, m), 4.68-4.82 (2H, m), 4.88 (1H, s), 5.23 (1H, d, J=8.4Hz), 5.37 (1H, t, J=8.4Hz), 7.09-7.75 (9H, m), 7.87
10 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz), 8.58 (1H, dd, J=0.9, 5.0Hz)
FAB-MS (m/e, (C₃₆H₄₂O₃N₄+H)⁺として) : 579

産業上の利用可能性

15 本発明の化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用を有しており、ケモカインに関連する各種の疾患、例えば急性炎症性疾患、慢性炎症性疾患、後天性ヒト免疫不全症候群、癌、虚血再灌流障害及び／又は動脈硬化症等の治療剤として有用である。

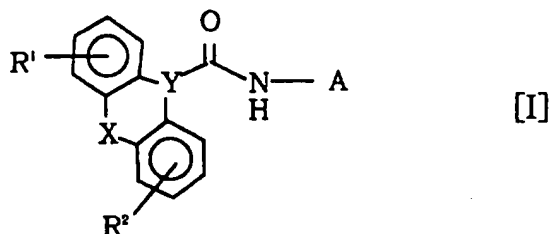
20

25

30

請 求 の 範 囲

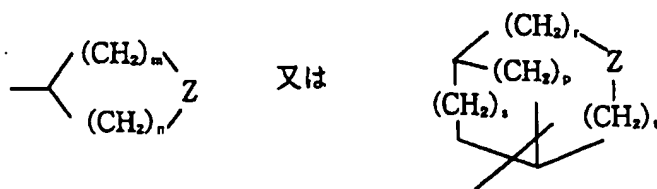
(1) 一般式



10 [式中、R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基を示し（ここに、該ヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基におけるヘテロアリール基は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、かつ、少なくとも一つの窒素原子を含む場合は低級アルキル基又は低級アルケニル基との四級塩を形成していてもよい）、Xは酸素原子、硫黄原子又はCHを示し、YはCH又は窒素原子を示し、Aは、式

15

20



で表される基を示し、ここに、m及びnは1～3を示し、m+nは3～5であり、pは1～3を示し、r、s及びtは同一又は異なって0～3を示し、

30

$r + s + t$ は 2 ~ 3 であり、Z は、式



5

で表される基を示し、ここに R^3 は炭素数 5 ~ 15 の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示し、 R^4 は低級アルキル基又は低級アルケニル基を示し、 Q^- は陰イオンを示す] で表される化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

10 (2) m 及び n が 2 である請求項 1 記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

(3) R^3 がシクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、1-デカリルメチル基、2-デカリルメチル基、(1-シクロオクテニル)メチル基又は (1-シクロノネニル)メチル基である請求項 1 記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

15

(4) R^4 がメチル基、エチル基、プロピル基又はアリル基である請求項 1 記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

(5) X が酸素原子又は硫黄原子である請求項 1 記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

20

(6) Y が CH である請求項 1 記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

(7) N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

25

N- [1- (シクロオクチルエチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

N- [1- (シクロオクチルプロピル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

30

N- [1- (シクロノニルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

N- [1- (シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

N- [(2-デカリルメチルピペリジン-4-イル)] キサンテン-9-カルボキサミド、

5 N- (1-ヘキシルピペリジン-4-イル) キサンテン-9-カルボキサミド、

N- [9- (シクロオクチルメチル) -9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル] キサンテン-9-カルボキサミド、

10 N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] フェノキサジン-9-カルボキサミド、

N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] フェノチアジン-9-カルボキサミド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム、

15 1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-プロピル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

20 1-アリル-1-シクロオクチルメチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ブロミド、

1-シクロノニルメチル-1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1- (1-デカリルメチル) -1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

25 1- (2-デカリルメチル) -1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-ヘキシル-1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

30 N- [1- (1-シクロヘキシルエチル) ピペリジン-4-イル] -キサンテン-9-カルボキサミド ヨージド、

N- [1- (シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル] -2, 7-ジ
ブromoキサンテン-9-カルボキサミド ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2, 7-ジブromoキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

5 1-シクロオクチルメチル-1-ブチル-4- (キサンテン-9-カルボキ
サミド) ピペリジニウム ヨージド、

1- (1-アダマンチルメチル) -1-メチル-4- (キサンテン-9-カ
ルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

10 1-シクロオクチルエチル-1-メチル-4- (キサンテン-9-カルボキ
サミド) ピペリジニウム ヨージド、

シス-1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4- (2, 7-ジブromo
キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

トランス-1-シクロオクチルメチル-1-エチル-4- (2, 7-ジブromo
モキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

15 1-シクロオクチルメチル-1-プロピル-4- (2, 7-ジブromoキサン
テン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2, 7-ジビニルキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

20 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2-ブromoキサンテン-
9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2, 7-ジエチルキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2, 7-ジクロロキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

25 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (チオキサンテン-9-カル
ボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (2, 7-ジメチルキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

30 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4- (3, 6-ジメチルキサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メチルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3-メトキシキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 5 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(3, 6-ジメトキシキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 10 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド
- 15 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボキサミド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-[2, 7-ビス(メトキシカルボニル) キサンテン-9-カルボキサミド] ピペリジニウム ヨージド、
- N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド、
- 20 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ホルミル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 25 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド、
- 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ブロモ-7-ベンジルオキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、
- 30

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-メチルカルバモイルキ
サンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ジメチルカルバモイル
キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

5 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-エトキシカルボニルメ
チルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨー
ジド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-フェネチルカルバモイ
ルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

10 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-ベンジ
ルカルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ベンジルカルバモイル
キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

15 N-[1-(1-シクロオクテニルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサン
テン-9-カルボキサミド、

1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-
9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

1-シクロデカニルメチル-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキ
サミド) ピペリジニウム ヨージド、

20 1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-メチル-4-(2, 7-ジクロ
ロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

シス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2, 7-
ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

25 トランス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,
7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨー
ジド、

シス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(キサンテ
ン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

30 トランス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(キサ
ンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

シス-1-(1-シクロノネニルメチル)-1-エチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

トランス-1-(1-シクロノネニルメチル)-1-エチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

5 シス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ブロミド及び
トランス-1-(1-シクロオクテニルメチル)-1-エチル-4-(2,7-ジクロロキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ブロミド、

10 N-[1-(1-シクロノネニルメチル) ピペリジン-4-イル]-キサンテン-9-カルボキサミド、

1-(1-シクロノネニルメチル)-1-メチル-4-(キサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージド、

15 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(3-ピリジルメチル) カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド、

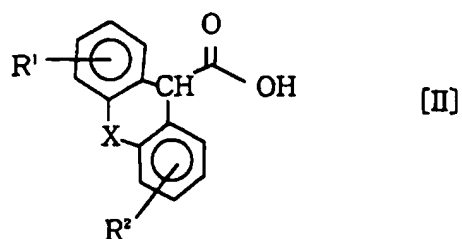
1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-(3-メチルピリジニウムメチル) カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ジヨージド、

20 N-[1-(シクロオクチルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-(4-ピリジルメチル) カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド、

1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-(4-メチルピリジニウムメチル) カルバモイルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ジヨージド又は

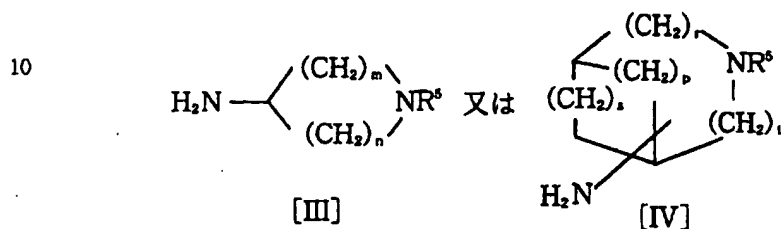
25 1-シクロオクチルメチル-1-メチル-4-(2-ベンジルオキシカルボニルキサンテン-9-カルボキサミド) ピペリジニウム ヨージドである請求項1記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はその水和物。

(8) 一般式



5

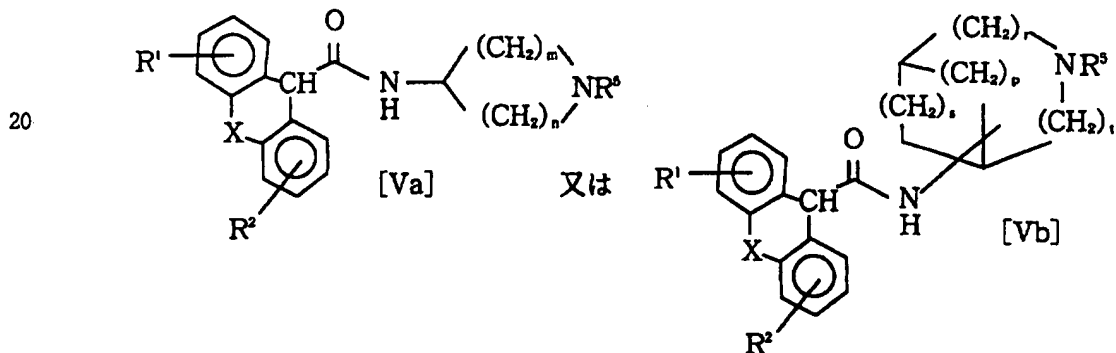
[式中、 R^1 及び R^2 及び X は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物に、一般式



10

[式中、 R^5 は請求項1記載の R^3 と同様の意味を有するか、保護基を示し、 m 、 n 、 p 、 r 、 s 及び t は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物を縮合させ、一般式

15



20

25

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X 、 m 、 n 、 p 、 r 、 s 及び t は前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、 R^5 が保護基を示す場合は、保護基を除去した後、一般式

30



[式中、Lは脱離基を示し、 R^3 は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物を反応させるか、一般式

5



10

15

[式中、 R^6 は炭素数4～14の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基を示す]で表される化合物と還元剤を用いて還元的アルキル化を行い、更に必要に応じて、 R^1 及び R^2 の中、少なくとも一つがハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合、該ハロゲン原子を還元して水素原子とするか、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合、それらをカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリアル（低級）アルキルアミノカルボニル基に変換するか又は両方の反応を行い、更に必要に応じて、一般式

20

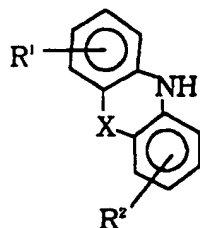


[式中、 R^4 は請求項1に記載の意味を有し、Lは脱離基を示す]で表される化合物を反応させることを特徴とする、請求項1に記載の一般式[I]で表される化合物の製造法。

25

(9) 一般式

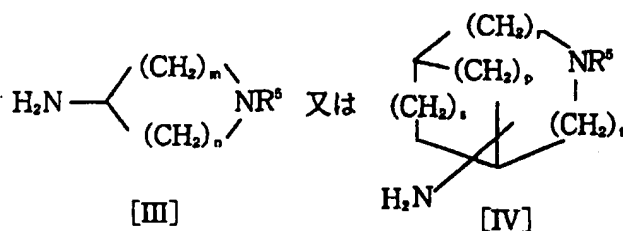
30



[VIII]

5

[式中、 R^1 及び R^2 及び X は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物に、フォスゲン類又はカルボニルジイミドを反応させた後、一般式



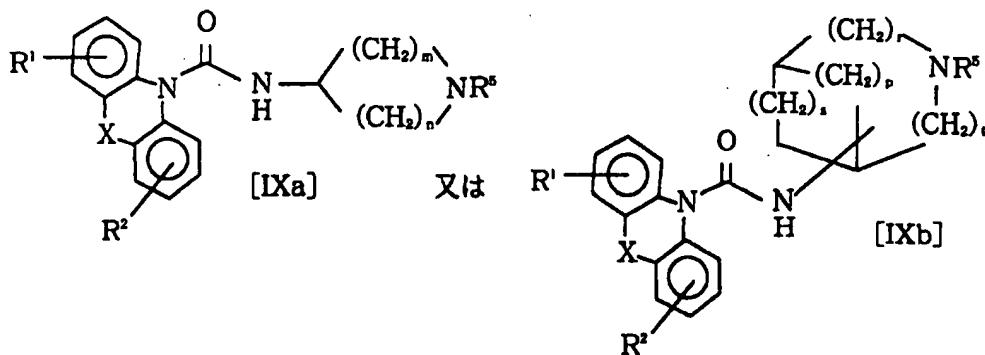
[III]

[IV]

10

[式中、 R^5 は請求項1記載の R^3 と同様の意味を有するか、保護基を示し、 m 、 n 、 p 、 r 、 s 及び t は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物を反応させ、一般式

15



[IXa]

又は

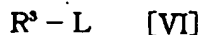
[IXb]

20

25

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X 、 m 、 n 、 p 、 r 、 s 及び t は前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、 R^5 が保護基を示す場合は、保護基を除去した後、一般式

30



[式中、Lは脱離基を示し、 R^3 は請求項1に記載の意味を有する]で表される化合物を反応させるか、一般式

5



[式中、 R^6 は請求項2に記載の意味を有する]で表される化合物と還元剤を用いて還元的アルキル化を行い、更に必要に応じて、 R^1 及び R^2 の中、少なくとも 하나가一つがハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキ
10 ルオキシカルボニル基である場合、該ハロゲン原子を還元して水素原子とするか、低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合、それらをカルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニル（低級）アルキ
15 ルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル（低級）アルキルアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、ジアラルキルアミノカルボニル基又はヘテロアリール（低級）アルキルアミノカルボニル基に変換するか又は両方の反応を行い、更に必要に応じて、一般式

20



[式中、 R^4 は請求項1に記載の意味を有し、Lは脱離基を示す]で表される化合物を反応させることを特徴とする、請求項1に記載の一般式[I]で表される化合物の製造法。

25

(10) 請求項1に記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はそれらの水和物からなるケモカイン受容体拮抗剤。

(11) 請求項1に記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はそれらの水和物を含有することを特徴とする、ケモカイン受容体に関連する疾患の治療剤。

30

(12) 請求項1記載の化合物、その医薬上許容される塩、その医薬上許容される陰イオン変換体又はそれらの水和物を含有することを特徴とする急性炎症性疾患、慢性炎症性疾患、後天性ヒト免疫不全症候群、癌、虚血再灌流障害及び／又は動脈硬化症の治療剤。

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 451/14, A61K31/445, 31/535, 31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D405/00-14, 409/00-14, 413/00-14, 417/00-14, 451/14, A61K31/445, 31/535, 31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/05837, A1 (Bayer AG.), February 29, 1996 (29. 02. 96) & EP, 777481, A1 & DE, 4430091, A1	1 - 9
A	EP, 502788, A1 (Adir et Co.), September 9, 1992 (09. 09. 92) & US, 5238936, A & JP, 5-125062, A & AU, 9211468, A	1 - 9
A	WO, 95/01350, A1 (Sumitomo Metal Industries, Ltd.), January 12, 1995 (12. 01. 95) & JP, 7-70112, A & EP, 706522, A1 & AU, 9469830, A	1 - 9
A	WILLIAMS et al. Synthesis of 2,7-Disubstituted- 5,6-dimethylpyrrolo-(2,3-d)-1,3-oxazin-4-ones as antifungal agents. Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, Vol. 31, pages 209-214	1 - 9
A	COCCHI et al. Identification of RANTES, MIP-1 α ,	10 - 12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 17, 1997 (17. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

October 28, 1997 (28. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02548

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	and MIP-1 β as the Major HIV-Suppressive factors produced by CD8 ⁺ T cells. Science 1995, Vol. 270, pages 1811-1815	
A	DRAGIC et al. HIV-1 entry into CD4 ⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996, Vol. 381, pages 667-673	10 - 12
A	ARENZANA-SEISDEDOS et al. HIV blocked by chemokine antagonist. Nature 1996, Vol. 383, page 400	10 - 12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 07D 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 451/14
A 61K 31/445, 31/535, 31/54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C 07D 405/00-14, 409/00-14, 413/00-14, 417/00-14,
451/14
A 61K 31/445, 31/535, 31/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/05837, A1 (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 29, 2月, 1996 (29. 02. 96) & EP, 777481, A1 & DE, 4430091, A1	1-9
A	EP, 502788, A1 (アディール エ コンパニー), 9, 9月, 1992 (09. 09. 92) & US, 5238936, A & JP, 5-125062, A & AU, 9211468, A	1-9
A	WO, 95/01350, A1 (住友金属工業株式会社), 12, 1月, 1995 (12. 01. 95) & JP, 7-70112, A & EP, 706522, A1 & AU, 9469830, A	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 10. 97

国際調査報告の発送日

28.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

印

4C 9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WILLIAMS et al. Synthesis of 2,7-Disubstituted-5,6-dimethylpyrrolo-[2,3-d]-1,3-oxazin-4-ones as antifungal agents. Journal of Heterocyclic Chemistry 1994, Vol. 31, pages 209-214	1-9
A	COCCHI et al. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the Major HIV-Suppressive factors produced by CD8 ⁺ T cells. Science 1995, Vol. 270, pages 1811-1815	10-12
A	DRAGIC et al. HIV-1 entry into CD4 ⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996, Vol. 381, pages 667-673	10-12
A	ARENZANA-SEISDEDOS et al. HIV blocked by chemokine antagonist. Nature 1996, Vol. 383, page 400	10-12